

**METHOMYL ET THIRAME :**  
**Influence de deux pesticides**  
**à pouvoir électrodonneur sur l'iode**  
**et sur les systèmes peroxydasiques.**  
**Conséquences sur l'hormonogenèse thyroïdienne.**

**THESE**



POUR LE

**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 1994*

par

**Florence BONNAL**

née le 24 Avril 1969 à Saint-Céré (Lot)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur C. RABY .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur J. BUXERAUD .....	JUGE
Monsieur le Professeur J.-A. NICOLAS .....	JUGE
Monsieur J.-F. LAGORCE, <i>Maître de Conférences</i> .....	JUGE
Monsieur P. DUMAS, <i>Docteur en Médecine</i> .....	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY  
ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM  
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	MICROBIOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GUICHARD Claude	TOXICOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
NICOLAS Jean Albert	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE PARASITOLOGIE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

auxquels je dois de soutenir cette thèse.

Que ce travail soit pour eux le témoignage de toute mon affection et de ma reconnaissance.

A ma soeur,  
A toute ma famille,  
A tous mes amis,

Je dédie ce travail.

**Monsieur le Professeur Claude RABY**

Doyen de la faculté de Pharmacie

Professeur de Pharmacie chimique et de Chimie Organique

Licencié ès sciences

Ancien interne des hôpitaux de Bordeaux

Officier dans l'ordre des palmes académiques.

Monsieur,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Vous vous êtes attachés, au cours de notre formation, à nous intéresser aux travaux de recherche en nous ouvrant généreusement les portes de votre laboratoire. A cet égard, nous vous témoignons notre vive reconnaissance pour vos qualités humaines et vos compétences scientifiques mises en service d'un enseignement de qualité.

Soyez assuré, par ce travail, de notre respectueuse gratitude.

**Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD**  
Professeur de Pharmacie Chimique et Chimie Organique  
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques  
Licencié ès sciences

Monsieur,

Pour votre dévouement et vos compétences pédagogiques exceptionnelles que nous avons appréciées tout au long de notre formation, nous vous exprimons notre reconnaissance.

Nous vous remercions d'accepter de siéger dans ce jury de thèse et vous prions de croire à notre sympathie.

**Monsieur le Professeur Jean-Albert NICOLAS**

Professeur de Bactériologie, Virologie et Parasitologie

Directeur du Laboratoire Départemental d'Analyses des Laits

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier dans l'Ordre National du mérite

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Monsieur,

Nous avons apprécié votre disponibilité, vos compétences et votre indulgente critique pour la réalisation de ce travail.

Nous vous prions de croire à notre très cordiale sympathie.

Nous vous adressons nos sincères remerciements et sommes très honorés de vous compter parmi notre jury.

**Monsieur Jean-François LAGORCE**

Docteur en Pharmacie

DEA de Pharmacochimie

Doctorat ès Sciences Pharmaceutiques

Maître de Conférences en Chimie Organique et Chimie Thérapeutique

Monsieur,

Nous voudrions vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'originalité et la perfection de vos enseignements.

C'est en effet lors des certificats de maîtrise que vous nous avez généreusement transmis le goût de la recherche scientifique en développant des qualités pédagogiques exemplaires. Dans leurs continuités, vous avez spontanément montré, pour ce travail, autant de disponibilité que de compétences et vous avez toujours eu à cœur de nous guider sur fond de générosité mais aussi de liberté.

Vos encouragements de tous les instants, l'attention sincère portée à ce si modeste travail, l'accueil exceptionnel qui nous a été réservé et sur lequel vous veilliez, votre discrétion et la confiance que vous nous avez témoignée, sont autant de qualités que nous aurons appréciées.

Aussi, nous vous assurons de notre profonde admiration et vous remercions de nous honorer de votre présence dans ce jury.

**Monsieur Pierre DUMAS**  
Docteur en médecine

Monsieur,

Le sérieux et la qualité de votre exercice professionnel, unanimement reconnus par votre large clientèle, vous réclament un investissement personnel considérable.

Aussi nous sommes particulièrement touchés de votre présence au sein de ce jury.

A tous nos maîtres de la faculté de Pharmacie

Pour leur dévouement et la qualité de leurs enseignements.

Avec notre respectueuse gratitude.

A Madame Frédérique CLAUDE  
A Mademoiselle Frédérique MARTIN  
Techniciennes de laboratoire

Votre compétence, votre aide et votre dévouement tout au long de l'étude expérimentale nous aurons été précieux.

# PLAN

## INTRODUCTION

## CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES PESTICIDES

### I-HISTORIQUE

I-1-RAPPELS HISTORIQUES

I-2-CHRONOLOGIE D'APPARITION DES PESTICIDES

### II-DEFINITIONS DES PESTICIDES

II-1- LES SUBSTANCES ACTIVES

II-2- LES ADJUVANTS

### III-PRINCIPAUX ENNEMIS DES CULTURES

III-1- LES PARASITES ANIMAUX

III-2- PARASITES VEGETAUX OU MAUVAISES HERBES  
OU ADVENTICES

III-3- LES PARASITES PROTISTES

### IV- CLASSIFICATION DES PESTICIDES

IV-1- CLASSIFICATION PAR RAPPORT A LEUR ACTIVITE BIOCIDES

IV-2- CLASSIFICATION CHIMIQUE

### V-TOXICITE DES PESTICIDES

V-1- PARAMETRES D'EVALUATION DE LA TOXICITE DES  
PESTICIDES

V-2-DIFFERENTS TYPES DE TOXICITE

V-3-FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LA TOXICITE

### VI- RESIDUS - DOSE JOURNALIERE ACCEPTABLE DJA.

**VII-REGLEMENTATION****VIII-MODE D'ACTION TOXIQUE**

VIII-1-ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

VIII-2-ACTION SUR LA CHITINE ET REGULATEUR DE  
CROISSANCE

VIII-3-LES MEDiateURS CHIMIQUES

VIII-4-PRODUITS ACTIFS AU NIVEAU DE LA GLYCOLYSE OU DE  
LA CHAINE DES TRANSPORTEURS D'ELECTRONS

VIII-5-ACTION SUR LES PROTEINES

VIII-6-ACTION SUR LE METABOLISME HYDROELECTRIQUE

***CHAPITRE II : LES CARBAMATES ET LES DITHIOCARBAMATES*****A-LES ESTERS DE L'ACIDE CARBAMIQUE****I-STRUCTURE****II-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES****III-EMPLOIS****IV-METABOLISME****V-MECANISME D'ACTION****VI-EFFETS SUR L'HOMME**

VI-1-INTOXICATIONS AIGUËS

VI-2-LES ETUDES SUR LES VOLONTAIRES

VI-3-TOXICITE CHRONIQUE

VI-4-INDICATEURS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES DE  
L'INTOXICATION

VI-5-TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AUX CARBAMATES

**VII-PERSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT**

## **B-LES DITHIOCARBAMATES**

### **I-STRUCTURE**

### **II-PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES**

### **III-EMPLOIS**

### **IV-METABOLISME**

### **V-MECANISME D'ACTION**

### **VI-LES EFFETS SUR L'HOMME**

#### **VI-1-INTOXICATION AIGUË**

#### **VI-2-EXPOSITION CHRONIQUE**

### **VII-TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AUX DITHIOCARBAMATES**

### **VIII-PERSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT**

## **C-LE METHOMYL**

### **I-STRUCTURE CHIMIQUE**

### **II-PREPARATION**

### **III-FORMULATIONS ET EMPLOIS**

#### **III-1-ACTIVITE**

#### **III-2-FORMULATIONS**

#### **III-3-CONDITIONS D'EMPLOI**

### **IV-TENEUR MAXIMALE EN REDISU, DJA et DL50**

### **V-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES**

VI-LES EFFETS SUR L'HOMME

VII-METABOLISME

VIII-EFFETS BIOCHIMIQUES

IX-EFFETS SUR LES ORGANES ET TISSUS

X-EFFETS SUR LA REPRODUCTION

D-LE THIRAME

I-STRUCTURE CHIMIQUE

II-PREPARATION

III-FORMULATIONS ET EMPLOIS

III-1-EMPLOIS

III-2-FORMULATIONS

III-3-CONDITIONS D'EMPLOI

IV-LES PRINCIPALES SPECIALITES COMMERCIALES

IV-1-PRINCIPALES ASSOCIATIONS ET NOMS COMMERCIAUX

IV-2-NOMS COMMERCIAUX DU THIRAME

V-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

VI-TOXICITE, DJA, DL50

VII-METABOLISME

VIII-EFFETS BIOCHIMIQUES

IX-EFFETS SUR LES ORGANES ET TISSUS

X-EFFETS SUR LA REPRODUCTION

**TROISIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE**

**I-GENERALITES**

I-1-PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE

I-2-METHODES D'ETUDES

**II-ETUDE EXPERIMENTALE**

II-1-L'INHIBITION ENZYMATIQUE

II-2-COMPLEXATION

**CONCLUSION GENERALE**

## INTRODUCTION

Devant l'importance des dégâts que font subir aux cultures les divers parasites et ravageurs, parmi lesquels il faut citer les insectes et certains champignons inférieurs qui arrivent en première ligne, un grand intérêt est porté à la mise en œuvre de moyens de lutte efficace.

Si le nom officiel de "produits agropharmaceutiques" (58) est retenu, en revanche, le plus employé par la profession est celui de "produits phytosanitaires" tandis que juristes et pharmacologues s'accordent à les désigner sous le vocable de "produits antiparasitaires à usage agricole" ; le grand public quant à lui parle de "pesticides".

Les pesticides, naturels ou de synthèse, qui associent étymologiquement "peste" et "mort", font peur même si, nul ne saurait le contester, ils participent à notre bien-être.

Malgré cela, ils soulèvent une inquiétude qui se nourrit aussi bien de notre ignorance à leur sujet que de notre dépendance à leur égard. En effet, qui se plait à contempler des rosiers grouillants de pucerons ou tolère des poux dans la chevelure de ses chérubins ou encore achète des pommes de terre piquées par la gale et disposerait sur un plateau des fruits tâchés de tavelure ?

Devant cet état de fait, c'est le regard d'un œil européen qui est livré (2) car dans de nombreux pays c'est le drame de l'insuffisance de nourriture ainsi que des maladies véhiculées par des vecteurs qui préoccupe. L'UNICEF fait état chaque année de 15 millions d'enfants de moins de cinq ans morts de l'alliance de malnutrition et des infections (64).

A l'époque où les problèmes posés sur la faim dans le monde deviennent de plus en plus aigus, sans prétention illusoire, il est apparu que seule une augmentation massive de la productivité agricole pouvait pallier partiellement à cette catastrophe (même si l'application pure et simple des pratiques agronomiques en vigueur dans les pays développés n'offre pas toujours des solutions valables adaptées aux problèmes spécifiques des pays en voie de développement).

Quoi qu'il en soit, lorsqu'on parle de pesticides, le malaise persiste. L'environnement, première cible des pesticides, est directement exposé, si l'on n'y prend pas garde, à des dommages pouvant entraîner des perturbations dans les équilibres biologiques et des effets nocifs indirects sur le bien-être et la santé de l'Homme. Ainsi se trouvent posés aux médecins, toxicologues, hygiénistes les problèmes d'évaluation toxicologique de l'usage des pesticides. Ce sujet revêt à l'heure actuelle une importance sans cesse accrue et préoccupe activement l'opinion publique.

De la prise de conscience collective de l'utilisation abusive des pesticides qui représente un danger pour notre faune, des associations se constituèrent dénonçant la pollution chimique et ses conséquences sur la santé humaine.

Dans ce travail qui reste modeste, le pesticide est à considérer tel un médicament : il doit s'utiliser seulement en cas de besoin, sous la surveillance d'un spécialiste capable d'en appréhender les limites précises et les effets secondaires. Par ailleurs, nous savons que la toxicité des pesticides pour l'homme se pose de manière accidentelle (ou volontaire), professionnelle ou enfin alimentaire.

Par conséquent, il est légitime de se demander si nos denrées alimentaires (fruits et légumes, animaux de boucherie ayant consommé des végétaux traités) ne deviennent pas secondairement dangereuses pour la santé humaine.

Par le biais des résidus toxiques qu'elle renferme, notre alimentation est capable de créer certains désordres métaboliques.

Nous nous proposons de restreindre cette étude à deux pesticides particuliers de la série des carbamates, thirame et méthomyl, afin de mettre en évidence leur action sur le métabolisme de l'iode et leur éventuelle activité antithyroïdienne.

**PREMIERE PARTIE**  
**GENERALITES SUR LES**  
**PESTICIDES**

## GENERALITES SUR LES PESTICIDES

### I-HISTORIQUE

#### I-1-RAPPELS HISTORIQUES

La polyculture vivrière de nos ancêtres, leur assurant la satisfaction de la majeure partie de leurs besoins alimentaires a, petit à petit, cédé la place à une agriculture intensive nécessaire aux exigences croissantes de notre économie moderne. Cependant, il serait faux de croire que le besoin de protéger les récoltes est une innovation de l'agriculture intensive de nos dernières décennies.

Dès qu'il eut abandonné la cueillette, l'homme devenu agriculteur, a tenté de préserver ses cultures et ses récoltes des fléaux que sont insectes, ravageurs et maladies phytosanitaires ; dans un but de rentabilité, il devait lutter contre la concurrence que font les adventices aux cultures et récoltes.

Dans un premier temps, les seules armes qui se sont imposées à lui étaient exclusivement des techniques manuelles (binage, sarclage, brûlage, etc...). Mais ce moyen de lutte s'est rapidement avéré très exigeant en temps et trop coûteux en main d'œuvre. De plus, le coût global de telles opérations devenait insupportable pour l'agriculteur de même que l'efficacité, fluctuante. C'est pourquoi l'homme dut trouver d'autres procédés. Cette quête des hommes pour se nourrir au prix d'un travail acceptable, reste l'objectif de la protection des cultures.

Les moyens mis en œuvre ont simplement suivi l'évolution des techniques culturales.

Un texte de l'époque d'Hammourabi (2000 ans avant J.C.) fournit aux agriculteurs des indications sur les moyens de lutter contre les mauvaises herbes et les parasites (22).

Les sauterelles étaient déjà l'une des sept plaies de l'Égypte rapportée par la Bible. Homère signalait l'emploi du soufre comme fumigant et Pline l'Ancien, celui de l'arsenic comme insecticide.

Pendant des siècles, les malheurs survenus aux cultures ont été attribués à une punition divine ou à un sort jeté par un voisin (21) ; le peuple n'avait d'autres remèdes que les prières ou la magie.

Au Moyen-Age, on en vient à ex-communier les parasites. Ces procès religieux intentés aux hannetons en Europe, n'apportent pas toujours les résultats escomptés par le clergé (22).

Sous Louis-Philippe, un préfet du département de la Sarthe, M. Romieu, effrayé par les dommages dont il est témoin, impose par arrêté le ramassage des hannetons provoquant ainsi le ramassage de 155 millions d'insectes (22).

Peu à peu, l'idée d'utiliser des substances toxiques contre les ravageurs fait son chemin.

Au XVIème siècle, les produits arsénicaux sont connus en Chine. A la fin du XVIème siècle, on affirme les propriétés insecticides du tabac, des racines de Derris et de Lonchocarpus.

En 1690, la Quintinye, jardinier en chef de Versailles, préconise l'utilisation d'une décoction de tabac pour combattre les punaises s'attaquant aux poiriers, et on découvre parallèlement l'usage possible des produits arséniqués (22).

On date de 1763, le premier essai conscient de lutte chimique par les arboriculteurs de Montreuil qui ont aspergé avec succès leurs pêchers envahis de pucerons avec du jus de tabac (23). Le chlorure mercurique a été proposé au XVIIIème siècle pour protéger le bois.

En 1813, une loi prévoit le ramassage des criquets dans le midi de la France (22). L'utilisation plus généralisée des pesticides suit les progrès de la chimie minérale.

Entre 1800 et 1900, les traitements fongicides sont à base de sulfate de cuivre (découvert en 1896 par BONNET) (47) et à base de mercure.

L'histoire est assez drôle pour être racontée.

Les viticulteurs bordelais avaient l'habitude de badigeonner les vignes en bordure de leurs propriétés de sulfate de cuivre espérant que ce purgatif dissuaderait les maraudeurs de procéder à des vendanges interdites.

Millardet, biologiste à l'université de Bordeaux, eut la surprise de constater que les vignes traitées résistaient bien aux attaques du mildiou et attribua ce fait au traitement. Aidé d'un collègue Gayon, il mit au point la formule de la fameuse bouillie bordelaise (6).

La lutte chimique s'est développée à partir du milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle, dans les années 1850, avec des produits d'origine naturelle comme la roténone (extraite des racines de Derris) et le pyrèthre (mélanges d'esters contenus dans les fleurs de deux variétés de chrysanthème) (23).

L'arsénite de cuivre, l'acétotartrate de cuivre et l'arséniate de plomb font leur apparition à cette époque et sont utilisés comme insecticides. La plupart de ces produits sont aujourd'hui abandonnés pour des raisons évidentes de toxicité. Toutefois, certaines substances du monde minéral comme le sulfate de cuivre, le sulfate de fer ont conservé leurs lettres de noblesse et demeurent encore utilisées dans des indications limitées.

Autour des années 1920, dès lors que les méthodes d'investigation et le matériel d'analyse avaient fait de réels progrès, on utilisait parallèlement de plus en plus d'insecticides arsénicaux. Puis, on s'aperçut très vite que les fruits et les légumes traités recélaient des poisons à des doses qui pouvaient être mortelles pour la consommation (57). On se mit alors à chercher des produits moins dangereux et efficaces. Le concept de résidus toxiques était né.

Puis, les pesticides profitent très largement des progrès de la chimie organique, générant un grand nombre de nouvelles molécules.

C'est dans les années qui suivirent la deuxième guerre mondiale que la phytopharmacie va véritablement se développer avec l'utilisation des premiers organochlorés (dichlorodiphényltrichloroéthane ou D.D.T., hexachlorocyclohexane ou H.C.H.), organophosphorés (parathion, malathion) et des premiers herbicides, homologues d'hormones végétales, dérivés de l'acide phénoxyacétique (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique ou 2,4-D, acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique ou 2,4,5-T).

L'expansion économique, le souhait de bannir les travaux contraignants en agriculture en l'absence de législation restrictive ont favorisé l'apparition de poisons chimiques variés. Cependant, l'objectif originel de lutte ciblée par rapport aux parasites des cultures n'était pas pour autant atteint puisque la plupart de ces produits détruisaient la végétation présente.

L'idée de sélectivité dans le désherbage progressait si lentement que les agriculteurs continuaient à utiliser leurs fongicides et insecticides usuels (1).

On date de 1930, le début de l'ère des produits phytosanitaires organiques avec l'arrivée :

- des thiocyanates d'alkyle utilisés comme insecticides,
- de l'anilide salicylique en 1931 à propriété fongicide,
- des dithiocarbamates en 1934, connus pour leur activité fongicide (23).

Juste avant 1939, l'apparition du premier colorant nitré, le dinitroorthocrésol ou D.N.O.C. en 1932, désherbant sélectif découvert par TRUFFAUT et PASTAC, ouvre la voie aux produits actuels très sophistiqués (13).

En 1939, P. MULLER découvre les propriétés insecticides du dichlorodiphényltrichloroéthane ou D.D.T. (23), qui fut commercialisé dès 1943. Jugé trop rémanent, s'accumulant dans les corps gras et les tissus riches en lipides, le D.D.T. est aujourd'hui interdit dans de nombreux pays bien qu'aucun accident grave ne lui ait été imputé.

(Il a toutefois permis d'enrayer l'épidémie de typhus de Naples en 1943 qui immobilisait dans la botte italienne les troupes alliées débarquées en Sicile. Il permit également de maîtriser la peste et la malaria en Inde).

En 1943, TEMPLEMAN et SEXTON, découvrent en Grande-Bretagne, pour le groupe ICI (International Chemicals Industries), l'activité herbicide sélective des dérivés de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique ou 2,4-D (23) qui furent commercialisés en France la première fois dans les années 47-48.

Ce furent ensuite l'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique ou 2,4,5-T et l'acide méthyl-chlorophénoxyacétique ou M.C.P.A. qui firent leur apparition dans le traitement des céréales (44).

En 1950, apparait le malathion, premier insecticide organophosphoré. (Au cours de la deuxième guerre mondiale, les recherches militaires avaient perfectionné leur gaz de combat qui, à défaut d'être utilisés sur les ennemis le furent sur les insectes : ce sont les redoutables organophosphorés comme le parathion) (57).

En 1951, le groupe américain ESSO (Standart Oil Company) met au point le captane, fongicide du groupe des phtalimides.

Puis vinrent successivement sur le marché les premiers dithiocarbamates en 1954, les triazines en 1956 et les urées substituées avec le DIQUAT en 1958 et quelques années plus tard le PARAQUAT mis au point par le groupe I.C.I. (23).

Les premiers fongicides benzimidazolés datent de 1966.

A partir de 1974, se développent les pyréthrinoïdes de synthèse avec la deltaméthrine, produite en France par ROUSSEL-UCLAF, à propriétés insecticides (23).

En 1977, apparait le phosétyl-aluminium, fongicide produit par RHÔNE-POULENC (23).

Puis dans les années 80, sont apparus grand nombre de fongicides, appartenant à la famille des triazolés, connus pour bloquer la synthèse de l'ergostérol.

Aujourd'hui, la recherche s'affine et avec le développement des phéromones, c'est une autre cible qui est visée, sans nul doute dans un but de sélectivité et d'efficacité accrues pour une toxicité moindre.

En effet, on vise actuellement la synthèse de médiateurs chimiques par lesquels les insectes communiquent entre eux ou, avec la recherche d'"inappétants", molécule de la communication entre les plantes et les insectes, les produits par lesquels les premières dissuadent leurs agresseurs. C'est ainsi que l'on a pu mettre au point des produits qui perturbent la biosynthèse de la chitine, bloquant le développement de l'insecte dans un stade larvaire ou l'empêchant de se reproduire (25).

Aujourd'hui, le délai entre la découverte d'un nouveau pesticide et sa commercialisation est de l'ordre de 10 à 12 ans ; il est mis à profit pour effectuer notamment des études toxicologiques.

## I-2-CHRONOLOGIE D'APPARITION DES PESTICIDES

XVI<sup>e</sup> siècle : Dérivés arsénicaux (Chine).

Fin XIX<sup>e</sup> siècle : Sulfate de cuivre (BONNET, France)  
Sels de mercure, sels de plomb, sels de fer.

XX<sup>e</sup> siècle : 1911 : Acide sulfurique

1932 : DNOC (TRUFFAUT et PASTAC, France)

1939 : D.D.T. (MULLER)

1940 : Sulfate d'ammonium

1943-44 : 2,4-D (TEMPLEMAN, SEXTON, Grande-Bretagne) - MCPA

1950 : Malathion

1954 : Premier fongicide dithiocarbamate

1956 : Premiers fongicides de la série des triazines

1958 : DIQUAT (Groupe I.C.I., Grande-Bretagne)

1963 : PARAQUAT (Groupe I.C.I., Grande-Bretagne)

1966 : Premiers fongicides benzimidazolés

1974 : Pyréthriinoïdes de synthèse : deltaméthrine  
(ROUSSEL-UCLAF, France)

1977 : Phosétyl-aluminium (RHÔNE-POULENC,  
France)

1980 : Pesticides triazolés

1990 : Pheromones, inappétants.

## II-DEFINITIONS DES PESTICIDES

Un pesticide est une formulation chimique simple ou complexe.

Elle se compose de deux sortes d'éléments : la matière active et les adjuvants qui constituent ensemble une spécialité commerciale vendue sous un nom de marque.

La matière active est une substance qui détruit ou empêche l'ennemi de la culture de s'y installer ; les adjuvants servant de support à cette matière tout en renforçant son action du fait de leurs qualités (mouillants, dispersants, fixants,...) (22).

Les agrosystèmes ont toujours subi la concurrence d'un certain nombre de végétaux ou animaux indésirables face auxquels l'homme a toujours lutté avec les moyens qui s'offraient à lui.

Ce fut d'abord par les destruction mécanique des mauvaises herbes, l'arrachage manuel, le binage, le sarclage puis plus récemment par le triage des semences ou la désinfection des terrains par l'agriculteur avec un succès variable.

Depuis quelques années, la lutte antiparasitaire devenue une nécessité a, petit à petit, supplanté toutes ces méthodes. Elle est la conséquence de l'intensification de la production et d'une recherche d'une qualité sans cesse accrue des produits récoltés.

La protection des récoltes est un des éléments de l'agriculture moderne qui permet d'accroître les rendements, d'améliorer la qualité des denrées alimentaires et par là de favoriser les échanges commerciaux.

Depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, en matière de traitement phytosanitaire, la recherche chimique a mis à la disposition de l'agriculture une très large gamme de matières actives, de mieux en mieux adaptées à la lutte contre les ravageurs, maladies et mauvaises herbes.

Ces produits sont aujourd'hui des auxiliaires indispensables de l'agriculture, bien que la formidable évolution des techniques et de la recherche scientifique laisse présager pour le futur d'autres formes de lutte contre les parasites consommateurs de nos ressources mondiales.

Les méthodes d'aujourd'hui sont certainement aussi éloignées de celles de demain qu'elles le sont des "décoctions" d'hier ; elles n'en demeurent pas moins toujours indispensables.

A l'échelle mondiale, aujourd'hui encore 40 % de nos ressources sont la proie des ravageurs ; ce qui, à titre de comparaison, équivaut à la totalité de la production annuelle des Etats-Unis (22).

La protection des productions végétales est devenue de nos jours une absolue nécessité. Pour concevoir au mieux cette protection, sans nuire à la santé humaine ou animale et en préservant l'environnement de façon qu'il soit aussi proche que possible de son état naturel, l'homme dispose maintenant d'un certain nombre de méthodes qu'il se doit de connaître et d'appliquer au mieux de ses possibilités dans le contexte dans lequel il s'insère.

Sous le vocable de pesticides, on regroupe des termes aussi variés que :

- insecticides,
- fongicides,
- herbicides (totaux et sélectifs),
- rodenticides,
- molluscicides : hélicides,
- nématocides,
- corvicides,

pour désigner leur diverses catégories d'activité.

Les pesticides recouvrent essentiellement quatre familles chimiques, à savoir :

- les organochlorés,
- les organophosphorés,
- les carbamates,
- les pyréthriinoïdes de synthèse,

auxquelles se rattachent, à l'intérieur de ces quatre groupes, de nombreuses substances chimiques.

## II-1-LES SUBSTANCES ACTIVES

### II-1-1-LES INSECTICIDES

Les insectes représentent 76 % de la masse animale. L'idée d'éliminer les espèces nuisibles est aujourd'hui abandonnée : le but est de maintenir leur population en dessous d'un seuil de nuisibilité.

En 1947, 27 molécules à propriétés insecticides étaient connues. Aujourd'hui, c'est près de 200 molécules qui sont commercialisées.

Ce sont des substances destinées à détruire les insectes, mais aussi

- leurs larves (larvicides),
- leurs œufs (ovicides),
- les acariens (acaricides),
- les pucerons (aphicides).

On distingue :

- les insecticides de surface,
- les insecticides systémiques,
- les insecticides gazeux.

Ces produits appartiennent à différents groupes chimiques réunis par la législation relative à la protection des cultures.

La **phytopharmacie** étant "la science qui a pour objet l'étude des substances et préparations, à l'exclusion des engrais et amendements, destinée à la protection ou à l'amélioration de la production végétale et à la préservation des produits récoltés" (AFNOR).

Cette définition officielle s'applique à tous les produits antiparasitaires utilisés en agriculture.

. Les insecticides de surface :

Déposés à la surface des feuilles ou de tout autre support, pénètrent dans l'insecte par inhalation, ingestion ou contact.

Exemple : les organochlorés.

. Les insecticides systémiques :

ou endothérapeutiques sont absorbés par les parties aériennes de la plantes ou par ses racines et véhiculés par la sève.

Exemple : organophosphorés (acéphate, diméthoate, phosphamidon, vamidothion).

. Les insecticides gazeux :

Très efficaces mais dangereux.

Exemple : acide cyanhydrique, bromure de méthyle, dichlorures, DBCP.

Quant à leurs mécanismes d'action, ils sont divers. Nous y reviendrons dans les chapitres suivants.

## II-1-2-LES FONGICIDES

Ce sont des substances actives contre les maladies des plantes provoquées par des champignons parasites des cultures mais aussi par des bactéries. Ils sont anticryptogamiques et xyloprotecteurs car ils détruisent aussi bien les parasites des végétaux vivants que ceux du bois coupé.

Utilisés pour le traitement fongicide des cultures, des semences, des denrées stockées et des bâtiments d'élevage, ils peuvent être appliqués de manière:

- préventive (cas le plus fréquent).
- curative.
- ou antisporulante : la dissémination des spores et la progression de la maladie se trouvent enrayées.

Selon leur lieu d'action, on va distinguer :

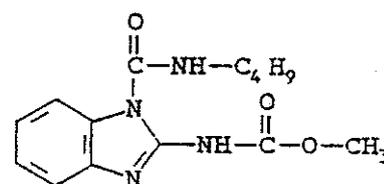
- des fongicides de surface
- des fongicides systémiques ou endothérapeutiques
- des fongicides pénétrants.

\* Les fongicides de surface : appliqués préventivement à la surface du végétal afin de tuer les spores avant qu'elles ne s'y développent.

\* Les fongicides systémiques ou endothérapeutiques : pénètrent et sont transportés et répartis par la sève, à l'intérieur de la plante, lui assurant une protection globale. Ils peuvent aussi arrêter le développement du parasite installé.

\* Les fongicides pénétrants : ne sont pas disséminés à l'intérieur de la plante.

Exemple : bénomyl, thiabendazole, tridemorphe  
thio et dithiocarbamates  
polychlorés  
manèbe, mancozèbe,  
dérivés du Cu et du Sn.



bénomyl

## II-1-3-LES HERBICIDES

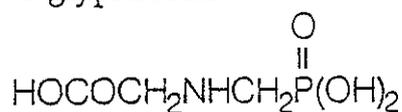
Substances destinées à détruire ou à limiter la croissance des végétaux (herbes ou buissons). Classiquement, on a l'habitude de distinguer :

### . Les désherbants totaux :

Capables d'éliminer toute végétation selon plusieurs mécanismes.

Exemple : . dérivés des benzonitriles, de la triazine, de l'urée  
. chlorate de soude.

Remarque : les dérivés de la triazine sont sélectifs à petites doses  
(21). Exemple : le glyphosate.



GLYPHOSATE

**Les désherbants sélectifs :**

Ils sont destinés à éliminer les plantes adventices tout en ne causant pas ou peu de préjudices aux cultures.

On peut les ranger en produits antidicotylées, antigraminées (monocotylés), ou à double action.

Là encore, il existe deux types d'herbicides :

\* Les herbicides de contact : qui brûlent les parties de la plante sur lesquelles ils sont appliqués.

\* Les herbicides systémiques ou endothérapeutiques : qui agissent sur les plantes en perturbant une ou plusieurs de leurs fonctions biologiques.

#### II-1-4-LES RODENTICIDES

Sont destinés à la lutte contre les rongeurs. Ce sont surtout des anticoagulants, des AVK dont l'emploi est connu en médecine humaine.

D'autres interviennent au niveau nerveux comme la crimidine et le sulfate de thallium.

#### II-1-5-LES MOLLUSCICIDES : HELICIDES

Ils tuent limaces et escargots.

Le plus connu est le méthaldéhyde qui fait baver le mollusque et épuise ses réserves hydriques.

#### II-1-6-LES NEMATOCIDES

Servent à la destruction des vers du sol (nématodes).

Ils appartiennent à trois familles :

- . hydrocarbures halogénés,
- . carbamates,
- . organophosphorés.

Les nématocides spécifiques sont gazeux ou facilement volatils, ce qui leur permet de diffuser dans les sols.

### **II-1-7-LES CORVICIDES**

Leur toxicité s'exerce vis à vis des oiseaux ravageurs des cultures.

### **II-2-LES ADIUVANTS**

Une matière active n'est jamais présentée à l'état pur à l'utilisateur, elle est toujours mélangée à d'autres produits destinés à en faciliter l'emploi.

Un adjuvant est une substance dépourvue d'activité biologique dans les produits phytosanitaires mais capable d'améliorer les qualités physico-chimiques d'une préparation.

#### **II-2-1-LES MOUILLANTS**

Ils augmentent la tension superficielle des gouttelettes et donc facilitent ainsi leur étalement à la surface du végétal et du sol. Ils amplifient l'activité biocide.

#### **II-2-2-LES ADHESIFS**

Ils aident le produit pulvérisé à "coller" à la partie traitée. Ils réduisent les pertes à l'épandage.

#### **II-2-3-LES DISPERSANTS ET EMULSIFIANTS**

Facilitent la préparation de la bouillie.

#### II-2-4-LES STABILISANTS

Ils protègent la substance active contre les effets néfastes de la lumière (Rayons U.V.), de l'O<sub>2</sub>, ... qui risquerait de la dégrader.

#### II-2-5-LES SYNERGIDES

Sans posséder d'action pesticide propre, ils viennent renforcer celle de la matière active.

#### II-2-6-LES ANTICORPS

Leur rôle est surtout de contrer ou de diminuer l'effet phytotoxique de la matière active sur la plante cultivée.

#### II-2-7-LES EMETIFS OU VOMITIFS

Parfois imposés par la réglementation pour limiter les risques d'absorption du produit par l'homme ou par les animaux.

#### II-2-8-LES SEQUESTRANTS

Ils améliorent la stabilité et la conservation du produit.

#### II-2-9-LES DILUANTS

Ils augmentent le volume apparent de la préparation.

**Remarque :** Pour éviter toute confusion, on exprime :  
- en gramme : les doses de matières actives,  
- en kilogramme (ou litres) : les doses des spécialités.

### III- PRINCIPAUX ENNEMIS DES CULTURES

Par ennemis des cultures, il faut entendre tout être vivant (animal, végétal ou protiste) susceptible de nuire aux cultures soit directement, soit indirectement.

La nuisibilité directe peut être provoquée par le prélèvement d'une partie de la récolte ou par le parasitisme partiel ou total de la plante cultivée impliquant ainsi une végétation moins intensive et donc une récolte amputée.

La nuisibilité indirecte de manifeste par la consommation totale ou partielle des moyens de substances de la culture entraînant là encore une végétation souffreteuse aux rendements inférieurs.

Les ennemis des cultures sont très nombreux et appartiennent aux trois règnes :

- animaux,
- végétaux : bonnes et mauvaises herbes qui exercent une concurrence vis à vis de la plante cultivée,
- protistes : . champignons,  
                  . bactéries,  
                  . mycoplasmes,  
                  . virus.

#### III-1-LES PARASITES ANIMAUX

On rencontre surtout :

. des nématodes appartenant à l'ordre des némathelminthes.

Les parasites phytophages sont tous microscopiques et ne se manifestent que par les dégâts qu'ils occasionnent qui intéressent les organes aériens ou souterrains des végétaux cultivés.

Leur biologie est variée mais il faut retenir que des formes de conservation (kystes) sont possibles, rendant la lutte difficile.

Plantes victimes : fraisiers, pommes de terre, tomate, tabac, vigne, agrumes, céréales, betteraves, etc...

. des gastéropodes :

- la limace et l'escargot des vignes,
- la limnée des cressonnières.

. des arachnides : - Seuls sont considérés comme parasites les acariens dans cette classe.

. des myriapodes : blaniules et scutigérelles.

. des insectes :

Cette classe représente les 4/5 de la faune du globe et compte 800.000 espèces qui ne sont heureusement pas toutes parasites.

Elle se divise en de nombreux ordres dont les principaux, tout au moins pour les insectes nuisibles, sont :

- coléoptères : hannetons, bruches, charançons,
- hétéroptères : punaises, tigres du poirier,
- homoptères : pucerons, cochenilles, psylles, cicadelles, aleurodes,
- orthoptères : criquet, pèlerin, courtilière,
- lépidoptères : papillons dont la vie nuisible est limitée à la vie larvaire. Exemple : piéride du chou, carpocapse des pommes et des poires, noctuelles, teignes.
- diptères : parasites sous forme de larves ou à l'état adulte.

Exemple : la mouche.

- hyménoptères : insectes pollinisateurs.

Exemple : hoplocampe des pommes et des poires, cèphe du blé, tendrèdes.

. des oiseaux :

- passereaux (étourneaux, moineaux)
- corvidés (freux),
- colombins (pigeons)
- bouvreuils, mésanges, pies, geais.

. des mammifères :

- campagnols, mulots, ragondins
- petit et grand gibier
- rongeurs parasites : mulots, hamsters, lérots, rats musqués.

### III-2- PARASITES VEGETAUX OU MAUVAISES HERBES OU ADVENTICES

#### . Adventices :

Aux yeux du public, toute mauvaise herbe implique une notion d'inutilité, de danger voire de toxicité ou de maléfice.

Pour l'agriculteur, cette notion de mauvaise herbe est étroitement associée à celle de la concurrence qu'une espèce non semée développe contre la culture.

Parmi tous les ennemis des cultures, les mauvaises herbes - par leur nombre, leur diversité et les actions néfastes qu'elles exercent vis à vis des plantes cultivées - jouent un rôle d'extrême importance.

Les soins que l'on peut apporter à une culture se trouvent bien souvent annihilés si l'on a pas pris la précaution d'éliminer les plantes adventices car celles-ci profitent de la même façon que la culture de la technicité du cultivateur.

La concurrence exercée par les mauvaises herbes dans une culture peut aller jusqu'à l'élimination complète de la plante cultivée réduisant à néant la culture prévue.

Pratiquement, toutes les familles botaniques comportent des plantes nuisibles aux cultures. Pour être justifiée, cette concurrence espèce désirée - espèce adventice devrait être quantifiée. Faute de cette appréciation, on s'accorde à considérer qu'une espèce est dite "mauvaise herbe" lorsqu'il s'agit d'un végétal indésirable là où il est (48).

La nuisibilité d'une plante est d'autant plus grande qu'elle se développe dans une culture plus proche d'elle botaniquement.

Par exemple, les graminées adventices (folles avoines, vulpin, chiendent) poussant au milieu des champs de céréales sont évidemment plus difficiles à détruire que celles qui se développent dans des cultures appartenant à une autre famille botanique.

Ce peut être aussi le cas d'une plante cultivée qui peut, en se ressemant naturellement ou en se reproduisant par voie végétative, se comporter l'année suivante en espèce concurrente pour l'espèce qui suit dans l'assolement.

Exemple : - repousse d'orge dans le colza très difficile à combattre,  
- repousse de pommes de terre qui ressurgissent l'année suivante.

Les adventices peuvent nuire aux cultures soit directement, soit indirectement.

Ce sont des plantes dont les aptitudes physiologiques permettent l'envahissement rapide des zones cultivées. Cette prolifération prive par la suite la culture de ses éléments nutritifs, de son ensoleillement optimal et peut également héberger des parasites ou maladies transmissibles à la plante cultivée réduisant par conséquent considérablement le rendement des récoltes (55).

Exemple : plantain : hôte secondaire du puceron cendré du pommier.

Secondairement, ces adventices, si elles peuvent se comporter comme réservoirs à insectes ou relais à maladies peuvent :

- excréter des produits dangereux pour la culture (ex : le chiendent rampant),
- se révéler toxiques pour le bétail (renoncules, colchiques, ciguës dans les fourrages secs),
- donner un goût au lait (achillée millefeuille),
- gêner l'opération mécanique de la récolte (liseron),
- rendre l'ensilage dangereux (l'amarante accumule des nitrates qui peuvent provoquer des déflagrations dans les ensilages de maïs).

Certains herbicides doivent être appliqués avant la levée des mauvaises herbes ou à un stade de développement précoce ; d'autres en post-levée.

**Espèces végétales en cause :**

Toute espèce est potentiellement une mauvaise herbe.

Parmi les végétaux supérieurs, il peut s'agir :

- d'une plante annuelle, bisannuelle, pluriannuelle vivace à rhizomes, à tubercules, à bulbes, à stolons, etc...
- l'espèce peut être herbacée ou ligneuse, feuillue ou non, etc...

Parmi les groupes inférieurs, on cite les lichens, les mousses ou la fougère aigle qui prospèrent dans les prairies.

Les cas les plus courants se rapportent aux végétaux supérieurs.

Ces derniers appartiennent, soit aux monocotylédones (graminées, liliacées, joncacées), soit aux dicotylédones les plus nombreuses.

La poussée des adventices est très schématiquement liée à plusieurs facteurs : (48)

- saison et température,
- sol,
- façon culturale,
- type de culture.

Quelques exemples d'adventices pris parmi les plus courantes dans les cultures (44) :

#### Graminées :

Folles avoines (*Avena Fatua* L. et *Avena Ludociviana*)  
 Ray-grass (*Lolium multiflorum* Lam.)  
 Vulpin (*Alopecurus myosuroides*)  
 Paturin (*Poa annua*, *Poa trivialis*)  
 etc...

#### Dicotylédones :

Capselle bourse à Pasteur (*Capsella bursa-pastoris*)  
 Fumeterre (*Fumaria officinalis*)  
 Ravenelle (*Raphanus raphanistrum*)  
 Seneçon (*Senecio vulgaris*)  
 Laiteron (*Sonchus arvensis*)  
 Oseille (*Rumex*)

Gaillet grateron (*Galium aparine*)  
 Myosotis (*Myosotis arvensis*)  
 Coquelicot (*Papaver rhoeas*)  
 Moutarde (*Sinapsis arvensis*)  
 Chiendent (*Agropyron repens*)  
 Renoncule (*Ranunculus arvensis*)  
 etc...

### III-3-LES PARASITES PROTISTES

Ce groupe renferme des parasites appartenant aux champignons, bactéries, mycoplasmes et virus.

#### . Champignons :

Ils sont responsables des mycoses et de maladies cryptogamiques dont les symptômes sont la résultante de l'action parasitaire et de la réaction de l'hôte.

Ils appartiennent à deux groupes :

- mastigomycètes
- anastigomycètes.

#### \* mastigomycètes :

- archimycètes : hernie du chou, gales verruqueuse et poudreuse de la pomme de terre, maladie des tumeurs marbrées de la luzerne.
- phycomycètes : représentent un groupe très important pour la pathologie végétale.

C'est dans ce groupe que l'on trouve les responsables des maladies aussi importantes que :

- . les mildious de la vigne, tabac, pomme de terre,
- . les pythiums.

\* anastigomycètes :

- basidiomycètes : charbons, caries, rouilles.
- ascomycètes : cloques, penicillium, anthracoses, oïdiums, ergot, chancres,
- adelomycètes : phoma de la betterave, septoriose du cèleri, anthracnose du pois, de la vigne, du melon, fusarioses, ...

. Bactéries :

L'importance des maladies bactériennes augmente au fur et à mesure que progressent les connaissances en pathologie. Leurs répercussions économiques peuvent être très graves et les maladies dues à ces agents pathogènes sont bien souvent inscrites, en raison de leur importance, sur les listes de quarantaine établies par les pays importateurs.

Cinq genres principaux sont en cause :

- \* Agrobacterium,
- \* Corynebacterium,
- \* Erwinia,
- \* Pseudomonas,
- \* Xanthomonas.

. Mycoplasmes :

Intermédiaires morphologiques entre bactéries et virus.

Exemple : Phyllodie (regression du pistil qui donne un nouveau rameau)

Virescence (corolles et étamines prennent un aspect foliacé).

. Virus :

Les maladies provoquées par le virus chez les plantes cultivées sont d'une importance capitale. La pénétration des plantes se fait obligatoirement par des vecteurs qui une fois introduits au sein de la plante hôte, dévient son métabolisme à leurs profits.

La dissémination du virus est en général assurée par l'homme, par bouturage, plants, greffons infectés mais aussi par d'autres agents vecteurs comme les nématodes, les pucerons, les acariens.

#### **IV- CLASSIFICATION DES PESTICIDES**

Comme nous l'avons vu précédemment, le terme de pesticides et un terme relativement vague, englobant tous les produits présentant une activité phytosanitaire.

Pour cette raison, plusieurs types de classifications peuvent être proposés. En nous inspirant de l'index phytothérapique d'ACTA\* (1992), nous pouvons proposer une première classification en se référant aux organismes vivants contre lesquels ces produits sont employés et au sein de chaque groupe ainsi défini, on examine les familles chimiques qu'il réunit.

Mais on peut également envisager une classification :

- selon le mode d'action ,
- suivant l'époque d'utilisation,
- suivant leur toxicité (la DL<sub>50</sub> étant prise comme base).

#### **IV-1- CLASSIFICATION PAR RAPPORT A LEUR ACTIVITE BIOCIDES**

##### **IV-1-1-LES INSECTICIDES**

Ils recèlent quatre grandes familles chimiques:

- organochlorés
  - organophosphorés
  - carbamates
  - pyréthriinoïdes de synthèse
- et des groupes mineurs.

\*ACTA :Association de Coordination Technique Agricole

. Les organochlorés :

Leur structure est variée mais ils possèdent tous un atome de chlore.

Les plus connus sont :

- Le DDT (dichlorodiphényltrichloréthane)
- L'HCH (l'hexachlorocyclohexane)
- Le lindane (dérivé gamma de l'HCH)
- L'HCB (hexachlorobenzène).

Plusieurs d'entre eux sont interdits dans les pays industrialisés.

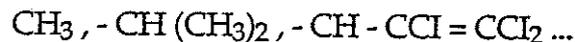
. Les organophosphorés :

Ils dérivent de l'acide phosphorique (phosphate, phosphonate, halogénophosphoramide).

Certains sont des insecticides à action externe : parathion, malathion.

. Les carbamates :

Ce sont des dérivés de l'acide carbamique  $\text{NH}_2\text{-COOH}$  ou de l'acide thiocarbamique  $\text{NH}_2\text{-CO-S-H}$  ou dithiocarbamique  $\text{NH}_2\text{-(C)S-S-H}$  où les 3 H disponibles sont remplacés par d'autres radicaux :



Les principaux insecticides de ce groupe sont : carbaryl, carbofuran, pyrimicarbe, méthomyl, aldicarbe, carbosulfan, mercaptodiméthur.

. Les pyréthrinoïdes de synthèse :

Ce sont des substitués synthétiques des pyréthrines naturelles qui sont des esters de l'acide chrysanthémique et de l'acide pyrétrique : alléthrine, bioalléthrine, cyperméthrine, deltaméthrine, fenvalérate, perméthrine.

. Les autres familles :

. Les Carbinols :

Ce sont surtout des dérivés chlorés : chlorobenzilate, dicofol et un dérivé bromé : bromopropylate.

. Les sulfones et sulfonates :

Ce sont surtout des acaricides : tétrasul, tétradifon, propargite.

. Les benzoylurées :

diflubenzuron.

. Les acaricides divers :

Dérivé benzénique : binapacryl ; des quinoxalines : thioquinox ; des formamidines : chlordiméforme, amitraze ; dérivés de l'étain : cyhexatin, fenbutatin et azocyclotin.

#### IV-1-2-LES FONGICIDES

. Les carbamates :

- Dérivés de l'acide carbamique et benzimidazolés : bénomyl, carbendazime, thiabendazole, thiophanate...
- Dérivés de l'acide thiocarbamique : prothiocarbe.
- Dérivés de l'acide dithiocarbamique : ferbame, zirame, zinèbe, manèbe, mancozèbe, métam-sodium, thirame, métirame-zinc.

. Les dérivés du benzène : hexachlorobenzène, quintozone.

. Les dérivés du phénol : dinocap, binapacryl.

. Les quinones : chloranil, diclone.

. Les dicarboximides : chlorothalonil, captane, folpet, captafol, iprodione, vinchlozoline, procymidone.

. Les amines amides : dichlorane, carboxine, triforine, métalaxyl.

. Les Diazines : bupirimate, éthyrimol, pyrazophos.

. Les sulfamides : dichlo- et tolyfluanide.

. Les hétérocycles soufrés : dazomet.

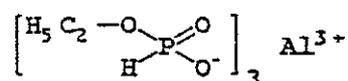
. Les hétérocycles divers : éthoxyquine, dodémorphe, imazalil.

. Les aliphatiques divers : chloropicrine.

. Les organostanniques : fentin-acétate et -hydroxyde.

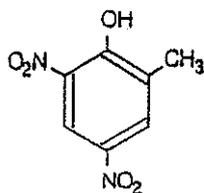
. Les monoéthyl phosphites métalliques : phosétyl-aluminium.

l'éthylphosphite d'aluminium (phosétyl-Al)

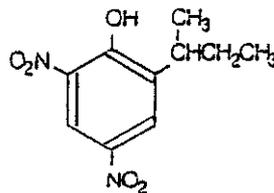


## IV-1-3-LES HERBICIDES

. Les phénols nitrés : dinosèbe, dinoterbe, DNOC, bifénox.



DNOC



DINOSEBE



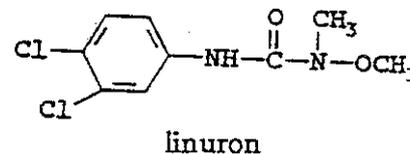
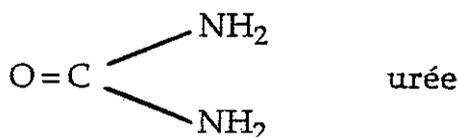
. Les phytohormones :

- dérivé de l'acide acétique : 2,4-D, 2, 4, 5-T, MCPA.
- dérivé de l'acide propionique : dichlorprop, mécoprop.
- dérivé de l'acide butyrique : 2,4 - DB.

. Les carbamates :

- acide carbamique : asulame, chlorprophame, prophame...
- acide thiocarbamique : diallate, cycloate, triallate...
- acide dithiocarbamique : nabame, métam-sodium.

. Les dérivés de l'urée : les urées substituées



Chloroxuron, diuron, linuron, méthoxuron, monuron...

. Les diazines : bromacile, dazomet, hydrazide maléique.

. Les triazines : atrazine, simazine, prométryne, cyanazine.

. Les amides :alachlore, propanil, propachlore.

. Les bipyridiliums : diquat, paraquat.

. Les benzonitriles : dichlobénil, ioxynil, bromoxynil.

. Les toluidines : trifluraline, pendiméthaline...

. Le triazole : aminotriazole.

. Les acides aminés : glyphosate.

. Les dérivés divers :

- benzoïques : dicamba, 2, 3, 6-TBA.
- Propioniques : dalapon (dérivé chloré).
- Phtaliques : naptalame.
- Picoliniques : piclorame, trichlopyr, acide chloropicolinique.
- Oxadiazole : oxadiazon.
- Benzofurane : éthofumésate.
- Cyclohexane : alloxydime-sodium.
- Oximes : bromophénoxime.
- Sulfonylurées : chlorsulfuron.
- Benzamides : isoxaben.
- Autres : glucofosinate - ammonium.

#### IV-1-4-LES PESTICIDES DIVERS

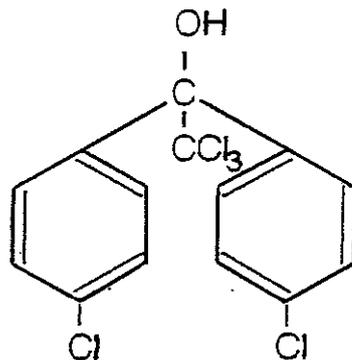
. Fumigants :  $\text{CH}_3\text{Br}$ , Dazomet,  $\text{CS}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ .

. Substances de croissance : acide indolbutyrique.

. Molluscicides : Métaldéhyde.

. Rodenticides : warfarine.

. Acaricides : dicofol.



DICOFOL

## IV-2-CLASSIFICATION CHIMIQUE

L'ensemble des prédateurs et des concurrents des productions agricoles, a, ces dernières années, mobilisé l'industrie agro-chimique qui s'ingénie à trouver des solutions afin de réduire les pertes si bien que l'on assiste au fil des ans à l'apparition de tout un arsenal de nouvelles molécules et à une consommation sans cesse croissante au niveau mondial.

Bien qu'il soit difficile de se procurer les chiffres de la vente des pesticides dans un pays pour des raisons économique-commerciales semble-t-il, la plus grande discrétion est, de surcroît, de rigueur en ce qui concerne l'identité des plus utilisés. (RAPPE, 1977 p. 29). Il n'en demeure pas moins que les herbicides assurent les plus fortes ventes avec plus de la moitié du total contre un quart pour les fongicides. Quant aux insecticides, ils se partagent les parts du marché restantes avec tous les autres.

(Conférer tableau).

	1962		1979		1980		1982		1983		1984	
<i>Insecticides</i> :	876	18 %	1177	17 %	1245	18 %	1845	1706	18,7 %	1584	17,8 %	
<i>Fongicides</i> :	1368	28 %	1296	18 %	1108	16 %	1745	1939	21,2 %	1996	22,5 %	
<i>Herbicides</i> :	2571	54 %	4641	65 %	4591	66 %	4800	4907	53,7 %	4564	51,4 %	
<i>Divers</i> :								576	6,3 %	729	8,2 %	
<b>Totaux</b> :	<b>4815</b>	<b>100 %</b>	<b>7114</b>	<b>100 %</b>	<b>6944</b>	<b>100 %</b>	<b>8390</b>	<b>9128</b>	<b>100 %</b>	<b>8873</b>	<b>100 %</b>	

1985		1986		1987		1988	
1669	18,6 %	1519	17,1 %	1361	15,0 %	1377	14,0 %
2123	23,6 %	2174	24,3 %	2216	24,3 %	2583	26,3 %
4617	51,4 %	4628	51,8 %	5109	56,1 %	5144	52,4 %
564	6,3 %	609	6,8 %	411	4,5 %	713	7,3 %
<b>8973</b>	<b>100 %</b>	<b>8930</b>	<b>100 %</b>	<b>9097</b>	<b>100 %</b>	<b>9817</b>	<b>100 %</b>

Sources : RAMAUT pour 1962.

Questions et Réponses, Chambre : 22.06.82 p. 1801; pour 1982. Q et R Ch. 27.09.83 p. 3894

Pour 1983 et 1985 : renseignements fournis par le Ministère de l'Agriculture.

Pour 1987 : PAN EUROPE Newsletter, août 1989.

Pour 1986 et 1988 : Ministère de l'Agriculture, 1989.

**Tableau :** Quantités de pesticides utilisés en Belgique de 1962 à 1988 vendues et exprimées en tonnes de matière active.(7).

Même en se limitant aux seuls pesticides à activité herbicide, fongicide et insecticide, on se trouve devant une large panoplie de familles chimiques.

#### IV-2-1-PRODUITS INORGANIQUES

Ce sont des substances chimiques sous représentées dans les traitements phytosanitaires d'aujourd'hui bien que certaines, comme le sulfate de cuivre, initièrent la lutte chimique au siècle dernier.

. $H_2SO_4$				. $Cu As- O_4$
. $Na Cl O_3$	Herbicides	Insecticides		. $Na F$
. $As Na O_2$				. $Na_2 Si F_2$ .

#### Fongicides :

##### - à base de cuivre :

- . bouillie bordelaise  $Cu SO_4, 5H_2O + Ca (OH)_2$
- . bouillie bourguignone :  $Cu SO_4, 5H_2O + Na_2 CO_3$
- . oxychlorure de cuivre  $(Cu (OH)_2)_3, Cu Cl_2$
- . oxyde cuivreux  $Cu_2 O$
- . sulfate de cuivre  $Cu SO_4, 5H_2O$ .

##### - à base de soufre :

- . soufre S
- . bouillie sulfocalcique  $S + Ca (OH)_2$

##### - à base de mercure (aujourd'hui abandonnés) :

- . chlorure mercureux  $Hg_2 Cl_2$
- . Chlorure mercurique  $Hg Cl_2$
- . oxyde mercurique  $HgO$ .

#### IV-2-2-PRODUITS ORGANIQUES

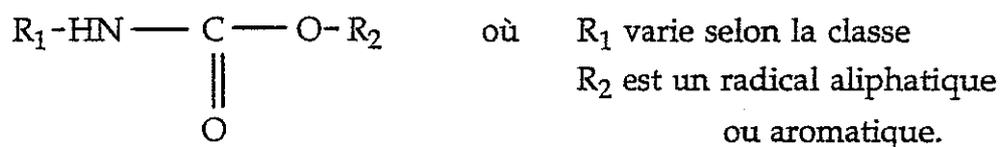
Si pour les insecticides , quatre familles chimiques essentielles génèrent la presque totalité de leurs représentants, en revanche, pour les autres pesticides, les molécules s'y rapportant appartiennent à une foule de classes chimiques, d'où la difficulté d'établir une classification complète, simple et synthétique.

Par ailleurs, il est important de noter dès lors que, les carbamates constituent un groupe chimique qui va générer des représentants à activité insecticide, fongicide et herbicide. C'est donc une famille chimique charnière, importante en phytopharmacie et qui a retenu toute notre attention dans ce travail.

#### IV-2-2-1 Les carbamates

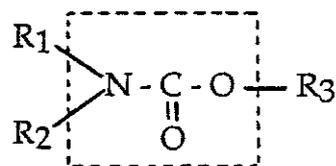
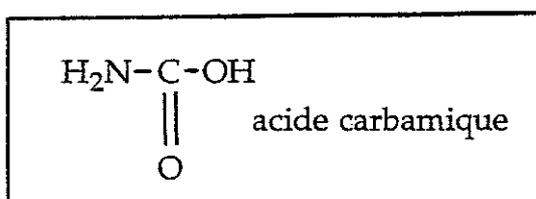
Connus en médecine humaine, dérivés de l'acide carbamique instable, les carbamates occupent une place importante en matière de lutte phytosanitaire puisqu'ils fournissent des dérivés herbicides, fongicides et insecticides.

Ils répondent à la formule générale :

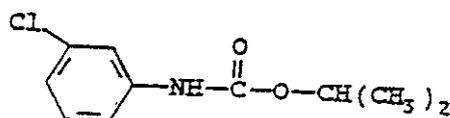


La nature de  $R_1$  orientera la molécule vers une action biocide particulière.

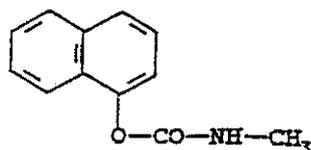
$\alpha$ -Le carbamates dérivés de l'acide carbamique :



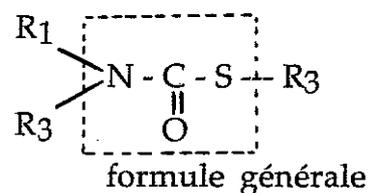
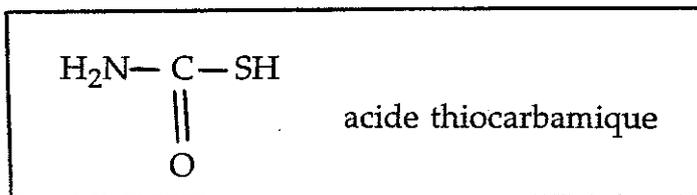
formule générale



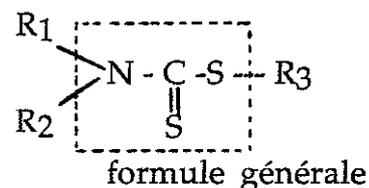
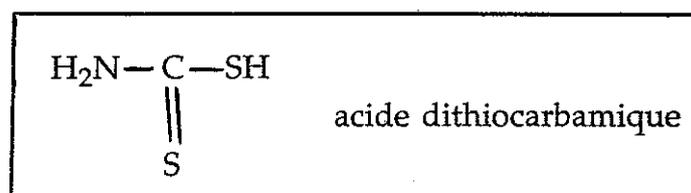
chlorprophame (herbicide)



carbaryl (insecticide)

$\beta$ -Le carbamates dérivés de l'acide thiocarbamique :

- prothiocarbe

 $\chi$ -Dérivés de l'acide dithiocarbamique :

- mancozèbe, zinèbe, manèbe, thirame, nabame, zirame, metam-sodium.

Remarque :

\* Les carbamates herbicides auront des représentants :

- dérivés de l'acide carbamique
- dérivés de l'acide thiocarbamique
- dérivés de l'acide dithiocarbamique.

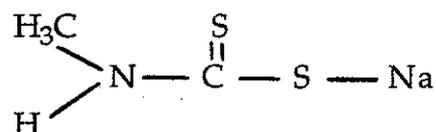
\* Les insecticides carbamates appartiennent à la série des :

- dérivés de l'acide carbamique.

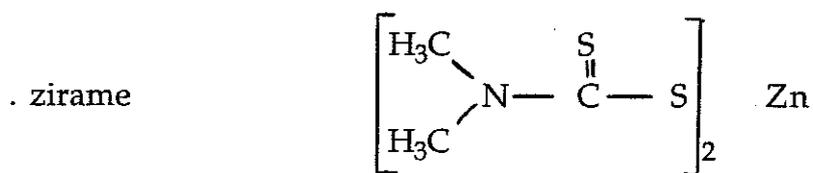
\* Les fongicides carbamates n'auront que des représentants dérivés de l'acide dithiocarbamique. Ce sont des :

- méthyldithiocarbamates

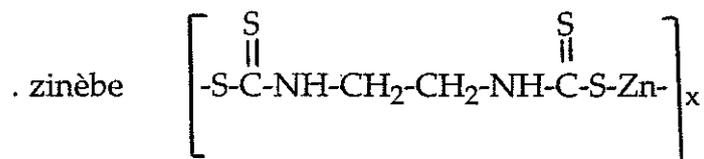
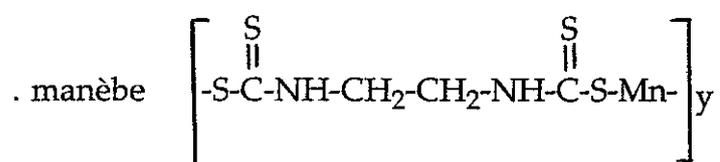
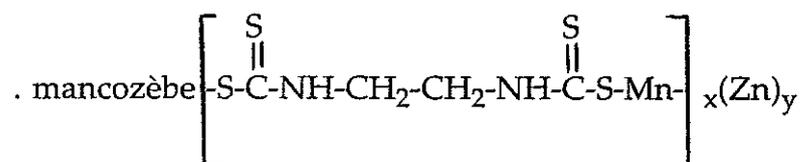
. métam sodium



## - diméthylthiocarbamates



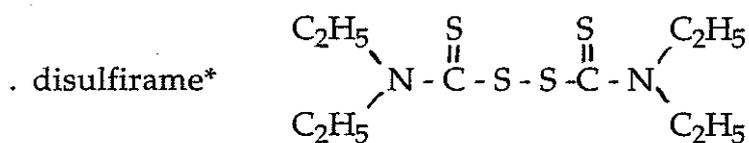
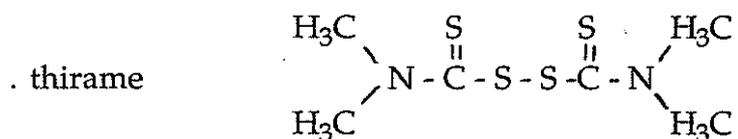
## - éthylène-bis-dithiocarbamates



## - propylène-bis-dithiocarbamate



## - disulfures de tétraalkylthiuram



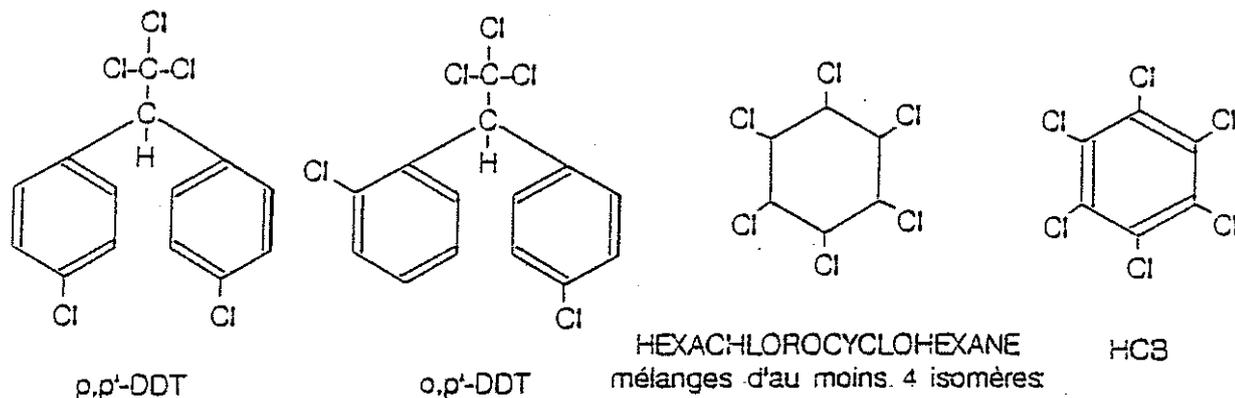
\*Le disulfirame n'est pas un produit phytosanitaire.

## - dithiocarbamates complexes

. carbatène

### IV-2-2-2 Les organochlorés :

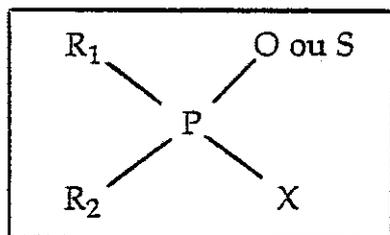
- . le dichlodiphényltrichloréthane ou DDT
- . l'hexachlorocyclohexane ou HCH correspond au mélange de 4 isomères.
- . l'hexachlorobenzène ou HCB



### IV-2-3-Les organophosphorés :

Leur activité biocide s'exerce vis à vis de l'acétyl-cholinestérase.

La formule générale est plus connue sous le nom de :  
Formule de SCHRADER



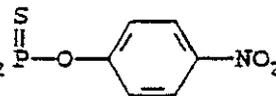
où R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont des radicaux alkoxy ou amino  
X est un groupe d'hydrolysable.

On distingue trois groupes d'organophosphorés.

- les organophosphorés aliphatiques : méthanidophos

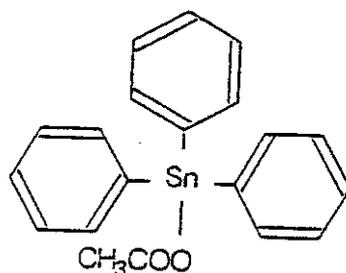
- les organophosphorés aromatiques : parathion (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>P

- les organophosphorés hétérocycliques : quintiofos.



#### IV-2-4- Les organostanniques

fentine acétate et fentine hydroxyde (fongicides)



FENTIN (acétate)

#### IV-2-5- Les phénols nitrés : nitrophénols

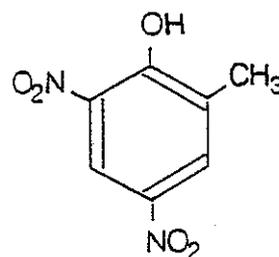
Beaucoup de phénols ont un large spectre d'activité pesticide, ainsi le D.N.O.C. (méthyl-2 dinitro-2,4 phénol) introduit en 1934 comme herbicide, avait d'abord été synthétisé par BAYER (1892) pour ses propriétés insecticides.

Les dinitro-2,4-alkyl-6 phénols ont une certaine importance pratique comme herbicides.

Acides relativement forts, ce sont des herbicides de contact.

Leurs propriétés d'herbicides sélectifs sont dues à des facteurs physiques.

Ex : dinitroorthocrésol ou D.N.O.C.  
dinosèbe  
dinoterbe



DNOC

#### IV-2-6- Les phytohormones

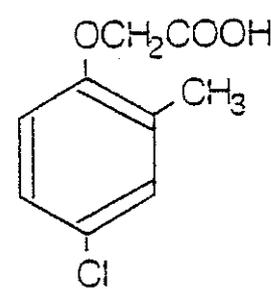
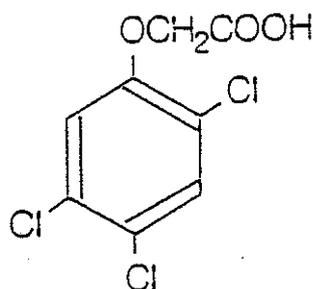
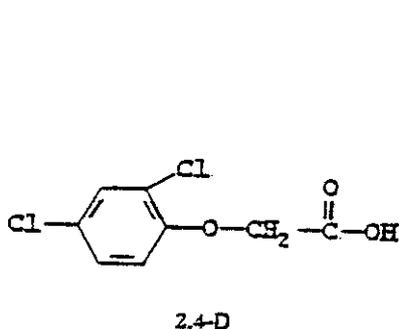
Les dérivés chlorés de l'acide phénoxyéthanoïque ont été introduits à la fin de la seconde guerre mondiale par le groupe ICI. Ils marquent le début de l'industrie des herbicides organiques.

Ce sont des herbicides actifs contre les adventices dicotylédones et utilisés sélectivement pour le désherbage des cultures fourragères, des pelouses et des céréales.

Le dérivé le plus connu est l'acide dichloro-2,4-phénoxyacétique ou 2,4-D.

$\alpha$ -Dérivé de l'acide phénoxy-2 éthanoïque :

- acide (dichloro-2,4 phénoxy)- 2 éthanoïque ou 2,4 D
- acide (trichloro-2,4,5 phénoxy)-2 éthanoïque au 2,4,5 T
- acide (chloro-4, méthyl-2 phénoxy)-2 éthanoïque ou 2,4-MCPA.



$\beta$ -Dérivé de l'acide phénoxy-2 propanoïque :

- acide (dichloro-2,4 phénoxy)- 2 propanoïque ou 2,4 D-P
- acide (chloro-méthyl-2,4 phénoxy)- 2 propanoïque ou MCPP ou mécapop
- dichlofop-méthyl ou DPPPM
- fluazifop- butyl.

$\chi$ -Dérivé de l'acide phénoxy-2 butyrique :

- acide (dichloro-2,4 phénoxy)- 4 butanoïque ou 2,4-DB
- acide (chloro-4 méthyl-2 phénoxy)- 4 butanoïque ou 2,4-MCPB
- acide (trichloro-2,4,5 phénoxy)- 4 butanoïque ou 2,4,5- TB.

$\delta$ -Autres acides :

- dérivé de l'acide pyridyloxy-2 éthanoïque
- dérivés de l'acide naphtoxy-2 propanoïque
- dérivé de l'acide phénoxy-5 benzoïque.

$\varepsilon$ -Dérivé du phénoxy-2 éthanol

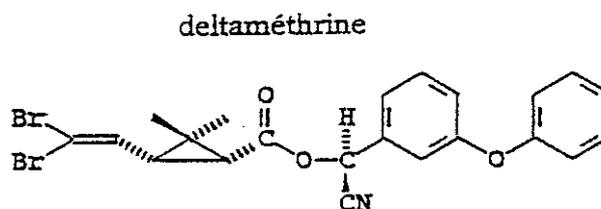
#### IV-2-7-Les pyréthrinoïdes de synthèse :

Le pyrèthre est le plus vieux des insecticides connus extrait de *Chrysanthemum roseum* et de *C. unerariæfolium*, cultivées en région tropicale sèche.

Sur ce modèle naturel a été synthétisée la première molécule dont l'efficacité remarquable autorisait de spectaculaires réductions de doses et une toxicité peu élevée : la deltaméthrine qui est introduite en Novembre 76 au Pérou par Roussel Uclaf.

Les pyréthrinoïdes sont utilisées sur toutes les cultures et sous tous les climats.

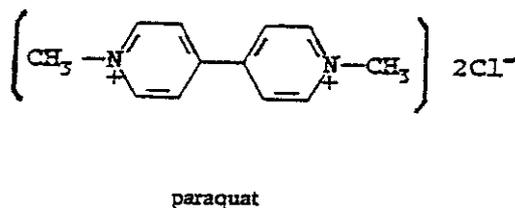
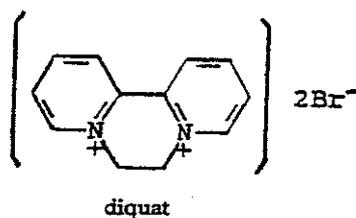
- bioperméthrine
- cyperméthrine
- fenvalerate
- deltaméthrine.



#### IV-2-8-Les bipyridiliums :

Le diquat et le paraquat sont les deux herbicides les plus importants de ce groupe. Ce sont des herbicides totaux actifs par contact sur le feuillage.

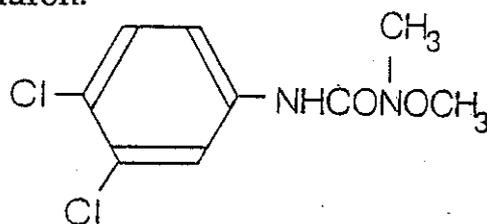
Leurs spécialités, très dangereuses, sont classées en France au Tableau A. Ils n'ont à ce jour pas d'antidote connu.



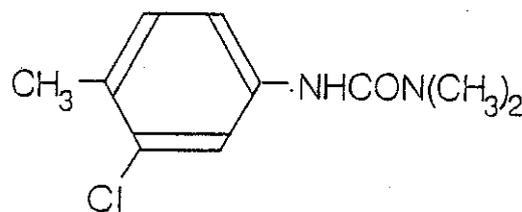
#### IV-2-2-9-Les sulfonylurées :

Ce sont des urées substituées qui montrent une activité en post et en pré-levée à de très faibles doses ainsi que des points intéressants vis à vis de l'environnement.

- chlortoluron
- linuron.



LINURON

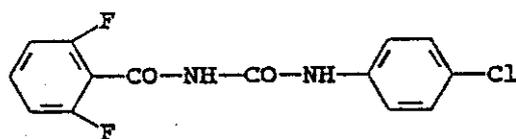


CHLORTOLURON

#### IV-2-2-10-Les acylurées :

Apparus sur le marché des insecticides en 72, ils agissent en interférant sur la biosynthèse de la chitine.

- diflubenzuron, actif après ingestion.



#### IV-2-2-11-Les médiateurs chimiques :

Le désir de revenir à des moyens naturels, l'intérêt des biologistes et des biochimistes pour la protection des cultures ont conduit à repérer des molécules qui interviennent naturellement pour réguler les flux d'insectes.

La stratégie passe par :

- L'identification des hormones produites par le système nerveux des insectes et qui interviennent dans le contrôle des mues et des métamorphoses.
- Les ecdysones, produites par les glandes prothoraciques des insectes et qui déclenchent les mues.
- Les hormones juvéniles, sécrétée par les Corpora allata des larves empêchant la formation de l'adulte.
- Les précocènes provoquant une métamorphose prématurée et la stérilité des femelles adultes.

#### Les phéromones :

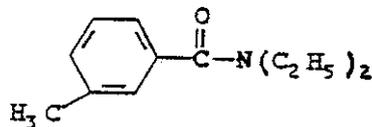
Ce sont des signaux chimiques de la communication des individus de la même espèce.

- phéromone du scolyte de l'orme.

#### Les inappétents :

Spécifiques d'un nombre limité d'espèces d'insectes, la plupart des structures sont complexes et leur synthèse encore trop coûteuse pour que leur usage se développe largement.

Exemple: le delphène



#### Les répulsifs :

De nombreux insectes produisent des substances de défense contre les prédateurs.

Ce sont des alcaloïdes: glomérine, stenusine

et des amines biogènes : butamine, acétylcholine, sérotonine.

#### IV-2-12-Les dérivés triazolés :

La recherche agrochimique essaie d'inventer des molécules biologiquement actives en s'appuyant sur l'origine chimique de leur activité.

La plupart de ces dérivés sont des fongicides qui agissent en inhibant la biosynthèse des stéroïdes.

- le dichlobutanol
- le flutriafol
- le triamédifon
- le triarimol

#### V-TOXICITE DES PESTICIDES

Une lutte intense pour la vie existe entre les différents êtres vivants. Il en est ainsi entre l'homme et les parasites des cultures, des récoltes et des produits alimentaires.

Différents produits chimiques sont, depuis longtemps et de plus en plus utilisés par l'homme dans cette lutte ; si pour les produits industriels classiques, une innocuité totale est si possible recherchée, leur emploi en agriculture et à des fins ménagères, est entièrement fondé sur des problèmes de toxicité sélective pour les parasites à détruire.

Il est en fait difficile de trouver des composés parfaits, totalement inoffensifs pour les mammifères et en particulier l'homme et sans effet nuisible pour la faune et la flore.

## V-1- PARAMETRES D'EVALUATION DE LA TOXICITE DES PESTICIDES

### V-1-1-DOSE LETALE DL50

Les pesticides, substances destinées à détruire ou à limiter une des composantes de la nature, une espèce végétale ou animale, sont par définition des produits toxiques, des "produits à risque".

Ce risque s'évalue expérimentalement en recherchant la toxicité aiguë du produit ; cette dernière étant généralement exprimée par la valeur de la dose létale 50, DL 50.

La DL 50 est la quantité de substance qui entraîne, en un laps de temps court - généralement 4 à 5 jours - la mort de 50 % du nombre d'animaux en expérience.

Elle est d'ordinaire recherchée par voie orale mais peut l'être par voie dermique, intrapéritonéale, intraveineuse...

Le plus souvent, le rat est choisi comme animal d'expérience.

La DL 50 s'exprime en milligramme de produit par kilogramme de poids vif (mg/kg) ou en parties par million (ppm).

(Il existe aussi la DL1, DL50, DL99,...)

Conférer tableau 1 page 57

Valeurs des DL 50 orale et cutanée de quelques pesticides chez le rat.

(Source : moniteur belge du 18. XII. 1985).

### V-1-2-CONCENTRATION LETALE 50, CL 50

(N'a de sens que pour les pesticides sous forme de gaz, vapeur ou aérosol).

La concentration létale 50 (CL 50) est la valeur qui précise la toxicité aiguë quand le produit est présent dans le milieu où évoluent les animaux (air, eau) et après un temps déterminé et constant (48, 96 heures par exemple).

Pour appréhender le risque d'inhalation des substances volatiles, (Inhalation Hazard Test IHT), KLIMISCH propose que l'on détermine le temps au bout duquel les animaux meurent dans une période qui suit de 14 jours l'exposition au toxique. La mesure du temps léthal d'exposition au bout duquel aucun animal ne meurt (LT 0) est alors utilisé pour comparer les substances qui présentent des risques d'inhalation différents (36).

La pénétration par inhalation est redoutable puisqu'à partir des poumons, le toxique atteint directement le sang.

Conférer tableau 1 page suivante.

Un système de classification est proposé par KLIMISCH pour différencier le risque toxique des substances volatiles.

Si le temps d'exposition zéro (LT0) en concentration de vapeur saturée à 20° est en dessous de 10 minutes, la substance présente de grands risques par inhalation : entre 10' et 1 heure, la substance est hasardeuse ; entre 1 heure et 7 heures, elle peut présenter des risques et au-delà de 7 heures, elle ne présente pas de risque aigu par inhalation (36).

**Tableau 1 :** Valeurs des DL50 orale et cutanée de quelques pesticides chez le rat  
(source Moniteur Belge 18.12.1985)

Nom de la substance	Valeur conventionnelle « L » pour l'application du calcul, pouvant être substituée à :		
	a) la valeur DL <sub>50</sub> par voie orale	b) la valeur DL <sub>50</sub> par voie cutanée	c) la CL <sub>50</sub>
acéphate	945 (1)	NR (2)	
acroïéine	46	582	
alachlore	1 200	NR	
aldrine	46	98	
alléthrine	920	NR	
allidochlore	700	360	
alcool allylique	84	90	
aminotriazole	2 000		
amétryne	1 405	NR	
amidithion	600		NR
2-aminobutane	380	2 500	
aminocarbe	50	275	
antu	2		
azinphos-éthyl	12	250	
azinphos-méthyl	16	250	
barbane	1 300	NR	
baryum (carbonate de)	650		NR
benzulfide	770		
bentazone	1 100	NR	
benzthiazuron	1 280		
binapacryl	421	720	
bromofénoxime	1 217	NR	
bromophos	1 600	2 181	
bromophos-éthyl	71	1 000	
bromoxynil	190		
camphéchlor	80	1 075	
carbaryl	300	NR	
carbofuran	8	120	
carbophénothion	32	27	
chlordane	460	700	
chlordécone	114	475	
chlordiméforme	340	640	
chlorfénac	575	3 160	
chlorféféthol	930		
chlorfenprop-méthyl	1 190		
chlorfenvinphos	10	108	
chlorophacinone	2	200	
chlorfonium	178	750	
chlorpyrifos	135	202	
chlorthiamide	757		
coumachlore	900		
coumaphos	16	860	
coumatétralyl	17		
coumithoate	67		
crimidine	1,25		
crotoxyphos	74	202	
crufomate	170	2 000	
cyanazine	182	NR	
cyanophos	610	800	
cyanthoate	1,2	105	
cycloheximide	2		
cyhexatin	540	2 200	
2,4-D	375	1 500	
dazomet	630		
2,4-DB	700	800	
DDT	113	2 510	
déméton-O	1,7		
déméton-O-méthyl	180		
déméton-S	1,7		
déméton-S-méthyl	40	302	
déméton-S-méthylsulphone	37		
desmetryne	1 390		
dialiphos	5	145	
diallate	395		
diazinon	300	900	
1,2-dibromo-3-chloropropane	170	1 420	
dichlofenthion	270	NR	
dichlone	1 300		
1,2-dichloroéthane	670	2 800	
dichlorprop	800	1 400	
dichlorvos	56	107	
dicofol	690	1 870	
dicrotophos	22	181	
dieldrine	38	10	
dimefox	1	5	
dimétan	120		
diméthoate	425		
dimétilan	47	600	
dinobutan	140	NR	
dinocap	900	NR	
dinosebe	58	200	
sels et esters de dinosebe	80		
dinoterbe	25		
sels et esters de dinoterbe	25		
dioxacarbe	90	3 000	
dioxathion	23	63	
diphénamide	978		
disulfoton	2,6	20	
dithiuron	640		

Nom de la substance	Valeur conventionnelle « L » pour l'application du calcul, pouvant être substituée à :		
	a) la valeur DL <sub>50</sub> par voie orale	b) la valeur DL <sub>50</sub> par voie cutanée	c) la CL <sub>50</sub>
DNOC .....	25	200	
dodine .....	1 000	NR	
drazoxolon .....	126		
endosulfan .....	80	359	
endothal-sodium .....	51	750	
endothion .....	30	400	
endrine .....	7	80	
EPN .....	14	25	
EPTC .....	1 652	3 200	
erbon .....	1 120		
éthion .....	161	915	
éthoate-méthyl .....	340	1 000	
éthoprophos .....	62	28	
fenaminosulf .....	80	1 000	
fénazaflor .....	283	700	
fenchlorphos .....	1 740	2 000	
fénitrothion .....	503		
fénoprop .....	650		
fensulfothion .....	3,5	3,5	
fenthion .....	190	1 680	
fentin acétate .....	125	500	
fentin hydroxide .....	108		
fluénétil .....	6	4	
fluoroacétamide .....	13	80	
fonofos .....	8	25	
formothion .....	385		
hexachloroacetone .....	1 550	2 980	
heptachlore .....	100	159	
heptachlor époxide .....	34		
8-hydroxyquinoline sulfate .....	1 200		
ioxynil .....	110	809	
ioxynil-octanoate .....	390		
isobenzan .....	4,8	4	
isolan .....	11	5,6	
kélévane .....	240	314	
lindane .....	88	900	
malathion contenant plus de 1,8 % isomalathion .....	885		
malathion contenant 1,8 % isomalathion ou moins .....	2 000		
MCPA .....	700		
sels et esters de MCPA .....	700		
MCPB .....	680		
sels et esters de MCPB .....	680		
mécarbame .....	36		
mécoprop .....	930	900	
méphospholan .....	9	9,7	
méthiocarbe .....	35	400	
chlorure mercureux .....	210		
métaldehyde .....	630		
méthamidophos .....	7,5	110	
méthidathion .....	25	1 546	
méthomyl .....	17	NR	
méthyl isothiocyanate .....	175	2 780	
mévinphos .....	4	4	
mollinate .....	720		
monocrotophos .....	14	112	
monolinuron .....	1 800		
monuron .....	1 480		
morfamquat .....	325		
nabam .....	395		
naled .....	430	800	
nicotine .....	50	50	
norbormide .....	4,4		
ométhoate .....	50	700	
parathion .....	2	6,8	
parathion-méthyl .....	6	87	
pébulate .....	1 120		
pentachlorophénol .....	27	105	
phenthoate .....	400	700	
phorate .....	2	2,5	
phospholan .....	9	23	
phosmet .....	230	1 150	
phosphamidon .....	17	374	
phoxime .....	1 845	NR	
primiphos-éthyl .....	140	1 000	

Nom de la substance	Valeur conventionnelle « L » pour l'application du calcul, pouvant être substituée à :		
	a) la valeur DL <sub>50</sub> par voie orale	b) la valeur DL <sub>50</sub> par voie cutanée	c) la CL <sub>50</sub>
promécarbe .....	74		
promurit .....	0,28		
propanil .....	1 400	NR	
propargite .....	1 500		
propoxur .....	95	NR	
prothoate .....	8	14	
schradan .....	9	15	
strychnine .....	5		
sulfallate .....	850		
sulfotep .....	5	20	
2,4,5-T .....	500		
sels et esters de 2,4,5-T .....	500		
2,3,6-TBA .....	1 500		
TEPP .....	1,1	2,4	
thiométon .....	120	700	
thionazin .....	12	11	
thiram .....	560	2 000	
triallate .....	1 700		
triamiphos .....	20	48	
trichlorfon .....	560	NR	
trichloronate .....	16	135	
tridémorphe .....	650	1 350	
trifenmorph .....	1 400		
vamidothion .....	103	1 160	
warfarine .....	3		
zirame .....	1 400		
tétrachlorométhane* .....	0,4		
bromométhane* (bromure de méthyle)* .....	0,4	0,004	
disulfure de carbone* .....	0,4		
phosphure d'aluminium* .....	0,4	0,004	
phosphure de zinc* .....	0,4	0,004	
1,2-dibromoéthane* .....	0,4		
oxyde d'éthylène* .....		0,004	
polysulfures de sodium**			
polysulfures de potassium**			
polysulfures d'ammonium**			
polysulfures de calcium**			
polysulfures de Baryum**			
dichlofluanide**			

Les CL50 (96 heures) se rangent en 5 catégories ( A.R. 10 janvier 1984 ; M.B. 25.1.84, p 1048 et suivantes ) :

CL50 < 0,1 mg/l	catégorie 1
0,1 mg/l < CL50 < 10 mg/l	catégorie 2
10 mg/l < CL50 < 100 mg/l	catégorie 3
100 mg/l < CL50 < 1000 mg/l	catégorie 4
1000 mg/l < CL50	catégorie 5.

Font partie de la première catégorie entre autres le mercure et le cadmium, les composés organohalogénés et les pesticides : atrazine, disulfoton, diazinon, endosulfan, méviphos, parathion, toxaphène et les substances susceptibles d'être cancérogènes dans les conditions de leur élimination.

Dans la catégorie 2 sont rangés : plomb, cuivre, zinc, arsenic et les pesticides et leurs dérivés autres que ceux de la catégorie 1.

Conférer tableau 2 : appréciation du degré de toxicité .

APPRECIATION	DOSE LETALE 50				
	DL50 ORALE (Rat)		DL50 DERMIQUE (rat ou lapin)		CL50 (rat)
	<i>pour les solides</i>	<i>pour les liquides + apprêts + tablettes</i>	<i>pour les solides</i>	<i>pour les liquides + apprêts + tablettes</i>	<i>préparations gazeuses, gaz liquéfié, fumigant</i>
<b>TRES TOXIQUE</b>	≤ 5 mg/kg	< 25 mg/kg	≤ 10 mg/kg	≤ 50 mg/kg	≤ 0,5 mg/L
<b>TOXIQUE</b>	5-50 mg/kg	25-200 mg/kg	10-100 mg/kg	50-400 mg/kg	0,5-2 mg/L
<b>NOCIF</b>	50-500 mg/kg	200-2000 mg/kg	100-1000 mg/kg	400-4000 mg/kg	2-20 mg/L
<b>TOXICITE FAIBLE</b>	> 500 mg/kg	> 2000 mg/kg	> 1000 mg/kg	> 4000 mg/kg	> 20 mg/L

Source : Moniteur belge du 18.12.85 pp. 18497 -

**Tableau 2** : appréciation du degré de toxicité (sur base du produit formule).

## V-2-DIFFERENTS TYPES DE TOXICITE

La toxicité des pesticides ne diffère toutefois pas fondamentalement de celle de tout produit chimique. Elle est liée aussi à leurs conditions d'emploi.

### **V-2-1-TOXICITE AIGUE**

Elle correspond à la dose d'une substance qui, après avoir pénétré dans l'organisme (absorbée en une seule fois ou en plusieurs fractions en moins de 24 heures) provoque un certain nombre de troubles pouvant aller jusqu'à la mort (72).

Un grand nombre de pesticides possèdent une toxicité aiguë élevée par différentes voies de pénétration dans l'organisme.

Cette toxicité est exprimée par les valeurs de leurs doses ou concentrations létales 50 (DL<sub>50</sub>, pour les liquides et les solides per os et voie cutanée et, CL<sub>50</sub> pour les poisons gazeux ou en solution).

Cette toxicité immédiate et violente intéresse, outre les parasites des cultures, l'ouvrier qui travaille à la fabrication du produit et l'agriculteur qui utilise la substance en épandage.

Si pour certaines substances l'effet toxique est immédiat, en revanche, pour d'autres, les effets de l'intoxication peuvent se manifester plus tardivement, retardant le diagnostic.

C'est ainsi que le paraquat n'entraînera que dans les semaines suivant l'absorption de certaines doses une prolifération de fibroblastes au sein de l'épithélium pulmonaire le rendant irréversiblement inutilisable.

Ceci nous amène à considérer des toxicités se manifestant plus tardivement.

### V-2-2-TOXICITE SUBCHRONIQUE

Elle représente l'ensemble des effets toxiques et indésirables résultant de l'absorption répétée d'une substance, pendant une période ne dépassant généralement pas le dixième de la vie de l'animal en expérience (57).

Pour l'évaluer, les différentes instances internationales considèrent qu'il faut expérimenter les composés à étudier sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs (15).

### V-2-3-TOXICITE CHRONIQUE

Elle est la résultante d'une absorption répétée de substances dont les doses, parfois minimes, prises séparément n'occasionneraient aucun trouble.

Ces substances se révèlent toxiques à long terme, car introduites lentement, celles-ci ne sont pas éliminées par l'organisme ; leurs effets nocifs irréversibles s'additionnent chaque fois.

On peut citer, parmi les poisons cumulatifs les métaux lourds (Hg, Pb, Cd), les insecticides organochlorés.

La toxicité chronique intéresse directement le consommateur.

Si la symptomatologie d'une intoxication aiguë ne fait pas douter, le diagnostic de l'intoxication chronique n'est pas simple (15).

(Conférer tableau n° 2, page 60).

Selon leur spectre d'activité, les pesticides offrent des différences nettes de toxicité.

(Conférer tableau n° 3 page 63 , concentration maximale de pesticides dans les atmosphères).

Selon COPPLESTONE (12), les rodenticides sont en majorité très toxiques, les insecticides surtout nocifs, et les fongicides et herbicides, en général, sont eux de faible toxicité.

Tableau n° 3 :

*Concentrations maximales de pesticides tolérables  
dans les atmosphères\**

Phorate	0,05	Chlordane	0,50
TEPP	0,05	Déméton-méthyl	0,50
Captafol	0,10	Diquat	0,50
Carbofuran	0,10	EPN	0,50
Déméton	0,10	Heptachlore	0,50
Diazinon	0,10	Lindane	0,50
Disulfoton	0,10	Pentachlorophénol	0,50
Endosulfan	0,10	Propoxur	0,50
Endrine	0,10	Toxaphène	0,50
Fensulfothion	0,10	Chloropicrine	0,70
Fenthion	0,10	DDT	1
	(proposition)	Dichlorvos	1
Mevinphos	0,10	Disulfiram	2
Paraquat	0,10	Methomyl	2,50
Parathion	0,10	Captane	5
Warfarine	0,10	Carbaryl	5
Arsenic et composés sol. (en As)	0,20	Pyrèthre	5
Azinphos-méthyl	0,20	Roténone	5
Chloropyrifos	0,20	Thirame	5
DNOC	0,20	Tricyclohexylétainhydroxyde	5
Dioxathion	0,20	Atrazine	10
Parathion-méthyl	0,20		(proposition) 5
Sulfotep	0,20	Benomyl	10
Aldrine	0,25	2-4-D	10
Dieldrine	0,25	Diuron	10
Dicrotophos	0,25	Fenchlorphos	10
Monocrotophos	0,25	Ferbame	10
ANTU	0,30	Malathion	10
Ethion	0,40	Methoxychlore	10
Phosphine	0,40	Picloram	10
Baryum composés sol. (en Ba)	0,50		

\* en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , American conference of Governmental Industrial Hygienists, 1981.

### **V-3-FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LA TOXICITE**

De multiples facteurs sont susceptibles de faire varier la toxicité d'un produit chimique. Il est capital de les connaître pour évaluer les potentialités toxiques aussi bien chez l'homme que chez les animaux et pour choisir un coefficient d'extrapolation à l'homme des résultats de l'expérimentation animale.

**A l'animal concerné**, la toxicité varie avec l'espèce, la race, le poids, l'âge, le sexe, les états physiologiques, pathologiques, les parties de son corps, la vascularisation du derme (pour les pesticides de contact essentiellement).

**Aux conditions d'administration** du produit, la toxicité peut être fonction de la voie de pénétration, de la concentration, de la vitesse d'administration, des conditions ambiantes (température, humidité de l'air), du moment (chronotoxicologie).

**Au produit lui-même** et à ses caractéristiques physico-chimiques propres (hydrosolubilité, liposolubilité, volatilité, pureté,...).

**A l'utilisation de plusieurs produits** qui agissent en synergie d'action ou en antagonisme.

**La nourriture, la prise de médicament** influencent directement les niveaux de toxicité.

**Les états carenciels** entraîneraient des sensibilités plus grandes, d'où la particulière sensibilité des populations sous-alimentées.

## VI-RESIDUS - DOSE JOURNALIERE ACCEPTABLE DJA.

Très tôt, les hygiénistes ont eu le souci de protéger les consommateurs contre les conséquences néfastes de l'absorption des produits antiparasitaires toxiques.

Sous le terme de résidus, on réunit les pesticides non transformés, leurs métabolites, leurs produits de dégradation, de conversion ou de réaction présents dans les aliments et provenant des traitements soit des végétaux sur pieds ou des denrées alimentaires stockées, soit des locaux. Ils sont habituellement exprimés par mg du produit chimique (ou du dérivé) par kg de denrée alimentaire.

Leurs évaluations, faites dans des conditions de bonnes pratiques agricoles, servent à prescrire la durée des intervalles entre les traitements et la récolte ou l'abattage, et à calculer les limites maximales tolérables pour les consommateurs des végétaux.

L'évaluation des résidus est indispensable dans les denrées alimentaires brutes ou transformées, destinées à l'alimentation animale ou humaine.

Le résidu à la récolte constitue le passif du traitement antiparasitaire en ce qu'il crée un risque toxicologique potentiel pour le consommateur. Il convient d'éliminer ce risque en fixant des limites maximales de résidus LMR. L'arrêté du 7 mars 1985 fixe les teneurs maximales de résidus autorisées sur les fruits et les légumes (22).

Pour définir ces limites, on fait appel à des données toxicologiques et agronomiques qui sont complémentaires.

Les études toxicologiques vont permettre, à partir des études de toxicité à long terme, réalisées sur des animaux de laboratoire (sur deux espèces animales au minimum) de fixer une dose seuil pour laquelle aucune modification ou effet nocif n'a été décelé.

A partir de cette dose sans effet D.S.E, on va calculer la dose journalière acceptable D.J.A.

La dose journalière acceptable (D.J.A.) pour une alimentation prolongée exprimée en mg/kg est, d'après les experts de l'OMS et de FAO (Organisation des Nations-Unies pour l'Agriculture et l'Alimentation), "la quantité d'un produit chimique, qui d'après l'ensemble des données connues paraît pouvoir être ingéré chaque jour sans risque appréciable".

Cette D.J.A. est déterminée sur l'espèce animale jugée la plus sensible et est extrapolée à l'homme.

Cette D.J.A. exprimée en mg/kg/j ou en ppm / j correspond à la dose maximale que les toxicologues considèrent sans effet pour l'homme en administration journalière, la vie durant.

Après extrapolation à l'homme, la D.J.A. correspond au centième de la dose qui ne provoque aucun effet observable chez l'animal.

$$\frac{\text{D.S.E.}}{100} = \text{D.J.A. mg/kg ou ppm}$$

Ce facteur de sécurité de 100 peut être augmenté suivant les cas pour tenir compte d'une plus grande sensibilité éventuelle de l'homme vis à vis de ces produits et des variations interindividuelles de sensibilité dues par exemple à la race, à l'âge, à l'état physiologique, à l'état pathologique, à l'état nutritionnel, ... et des connaissances en toxicologie humaine.

En fait, le choix de ce coefficient de sécurité est laissé au jugement des experts.

Ces valeurs de D.J.A. constituent un "plafond toxicologique" que les quantités de résidus contenus dans la ration alimentaire quotidienne ne peuvent dépasser.

Donc, pour connaître la dose acceptable pour un individu, on doit multiplier la D.J.A. (exprimée en mg/kg) par son poids corporel.

Conférer tableau ci dessous.

Espèces animales	Poids en kilos	Nourriture consommée journellement (liquides exclus, en g)	1 p.p.a. dans le régime correspondant à n mg/kg/j	1 mg/kg/jour correspondant à n' p.p.a. dans le régime
Souris	0,02	3	0,150	7
Poulet	0,40	50	0,125	8
Rat jeune	0,10	10	0,100	10
Rat adulte	0,40	20	0,050	20
Cobaye	0,75	30	0,040	25
Lapin	2	60	0,030	33
Chien	10	250	0,025	40
Chat	2	100	0,050	20
Singe	5	250	0,050	20
Homme	60	1 500	0,025	40
Porc et mouton	60	2 400	0,040	25
Bovidés à l'équilibre	500	7 500	0,015	65
Bovidés à l'engraissement	500	15 000	0,030	33
Cheval	500	10 000	0,020	50

CORRESPONDANCE APPROXIMATIVE DES p.p.a. (mg/kg) DANS LE REGIME AVEC DES DOSES EN mg/kg/jour

Il est alors possible, connaissant les habitudes alimentaires d'une population donnée, de fixer les tolérances chez l'homme.

Conférer tableau 4 page suivante

Ces concentrations maximales de résidus qui peuvent être tolérées sont calculées, pour un être humain de poids moyen estimé à 60 kg, corrigés du facteur alimentaire où y représente la quantité moyenne en gramme d'un aliment particulier consommé par jour.

$$\text{CMT} = \frac{\text{D.J.A.} \times 60 \times 1000}{y}$$

CMT = Concentration Maximale Tolérable.

Par **tolérance**, on entend les concentrations maximales de résidus de pesticides à l'intérieur ou à l'extérieur d'un produit alimentaire provenant de l'application licite de pesticide aux aliments en cause.

Tableau n° 4 : Doses journalières acceptables (DJA) en mg/kg de poids corporel

Selon FAO/OMS 1990

<i>Pesticide</i>	<i>DJA</i>	<i>Pesticide</i>	<i>DJA</i>
Acéphate	0,03	2,4-D	0,3
Aldéarbe	0,005	Daminozide	0,5
Aldrine	0,0001	avec moins de 30 mg de	
Somme A + Dieldrine	0,0001	1,1-diméthylhydrazine (UDMH)/kg	
Amitraze	0,003	DDT	0,02
Amitrole	0,00003	Deltaméthrine	0,01
Anilazine	0,1	Déméton-s-méthyl et	
Azinphos-méthyl	0,0025	related compounds	0,0003
Azocyclotin	0,003	Diazinon	0,002
		Dibromoéthane, 1, 2- (en bromure)	1,0
Benalaxyl	0,05	Dichlofluanide	0,3
Bendiocarbe	0,004	Dichlorvos	0,004
Bénomyl	0,02	Dicloran	0,03
Bitertanol	0,01	Dicofol	0,025
Bromure	1,0	Dieldrine	0,0001
Bromophos	0,04	Diflubenzuron	0,02
Bromophos-éthyl	0,003	Diméthipin	0,02
Bromopropylate	0,008	Diméthoate	0,01
		Dinocap	0,001
Captan	0,1	Dioxathion	0,0015
Carbaryl	0,01	Diphényl	0,125
Carbendazime	0,01	Diphénylamine	0,02
Carbofuran	0,01	Diquat	0,008
Carbophénothion	0,0005	Disulfoton	0,002
Carbosulfan	0,01	Dodine	0,01
Cartap	0,1		
Chinométhionate	0,006	Edifenphos	0,003
Chlorbenseide	0,01	Endosulfan	0,006
Chlordane	0,0005	Endrine	0,0002
Chlorfenson	0,01	Étain et composés organiques	0,0005
Chlorfenvinphos	0,002	Ethiofencarbe	0,1
Chlorméquat	0,05	Éthion	0,006 (T)
Chlorobenzilate	0,02	Ethoprophos	0,0003
Chlorocholine (chlorure de)	0,05	Ethoxyquine	0,06
Chlorothalonil	0,003 (T)	Ethylèthiourée	0,002 (T)
Chlorpyrifos	0,01	Etrimfos	0,003
Chlorpyriphos-méthyl	0,01		
Clofentézine	0,02	Fénamiphos	0,0005
Cruifomate	0,1	Fenbutatin oxyde	0,03
Cyfluthrine	0,02	Fenchlorphos	0,01
Cyhalothrine	0,02	Fénitrothion	0,005
Cyhexatine	0,008	Fensulfothion	0,0003
Cyperméthrine	0,05	Fenthion	0,001

Fentin (acétate, chlorure et hydroxyde)	0,0005	Paraquat	0,004
Fenvalérate	0,02	Parathion	0,005
Ferbame	0,02	Perméthrine	0,05
Flucythrinate	0,02	Phénothrine	0,07
Flusilazole	0,001	Phenthoate	0,003
Folpet	0,01 (T)	PhénylphénoI, 2- et son sel sodique	0,02 (T)
Formothion	0,02	Phorate	0,0002
		Phosalone	0,006
Glyphosate	0,3	Phosmet	0,02
Guazatine	0,03	Phosphamidon	0,0005
		Phoxime	0,001
Heptachlore/Heptachlore Epoxide	0,0005	Pipéronyl butoxide	0,03
Hydrazide maléique	5	Pirimicarbe	0,02
pas plus d'1 mg hydrazine/kg		Prochloraze	0,01
		Procymidone	0,1
Imazalil	0,01	Propamocarbe	0,1
Iprodione	0,3	Propargite	0,15
Isofenphos	0,001	Propiconazole	0,04
		Propoxur	0,02
Lindane	0,008	Pyréthrines	0,04
		Pirimiphos-méthyle	0,01
Malathion	0,02		
Mancozèbe	0,05	Quintozène	0,007
individuel ou la somme de mancozèbe			
manèbe et zinèbe		2,4,5,-T	0,03
Manèbe	0,05	pas plus de 0,01 mg TCDD/kg	
Mécarbame	0,002	poids corporel	
Métalaxyl	0,03	Tecnazène	0,01
Méthacrifos	0,003 (T)	Terbufos	0,0002
Méthamidophos	0,0006	Thiabendazole	0,3
Méthidathion	0,005	Thiodicarbe	0,03
Méthiocarbe	0,001	Thiométon	0,003
Méthomyl	0,03	Thiophanate-méthyl	0,08
Méthoprène	0,1	Tolyfluanide	0,1
Méthoxychlore	0,1	Triadiméfon	0,03
Méthyl parathion	0,02	Triadiménol	0,05
Mévinphos	0,0015	Triazophos	0,0002
Monocrotophos	0,0006	Trichlorfon	0,01
		Triforine	0,02
Ométhoate	0,0003	Vamidothion	0,008
Oxamyl	0,03	Vinclozoline	0,07
Oxydéméton-méthyle	0,0003		
		Zinèbe	0,05
Paclobutrazole	0,1	Zrame	0,02

T : temporaire

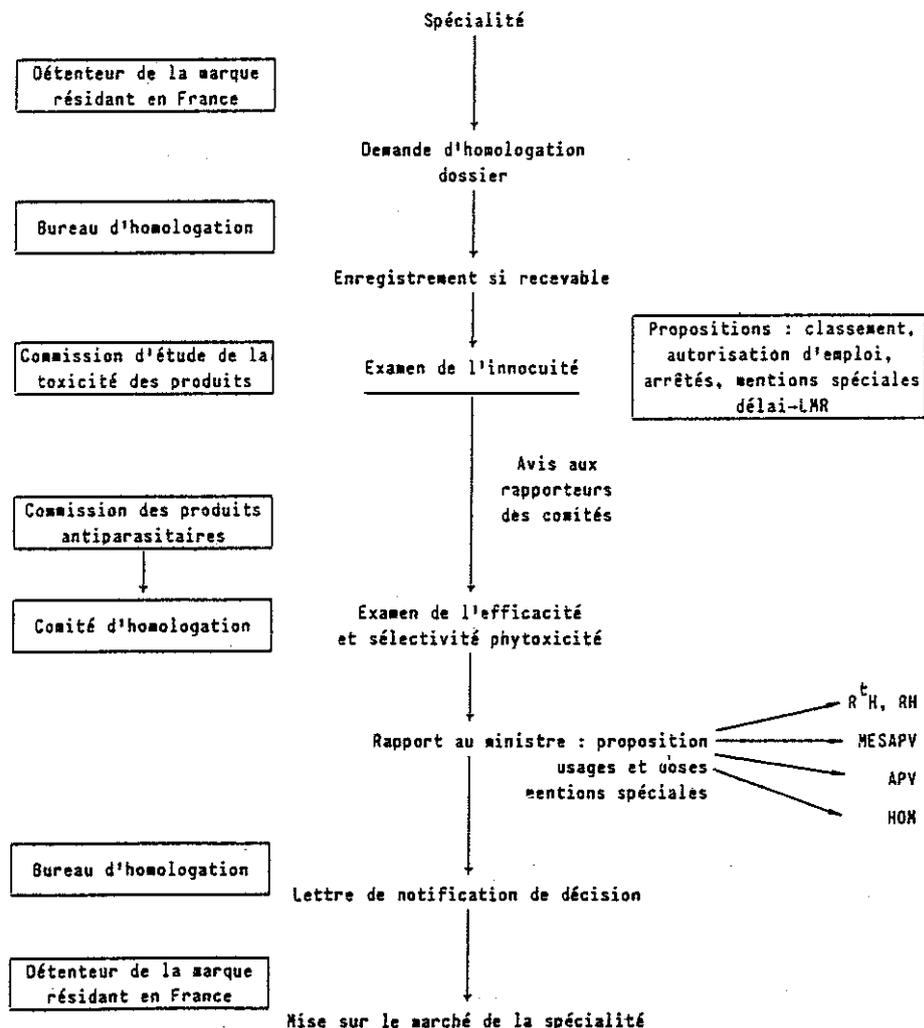
## VII-REGLEMENTATION

Dans la plupart des pays, pour pouvoir être commercialisé, un produit phytosanitaire doit être homologué, c'est à dire autorisé.

En France, l'autorisation est donnée par le Ministère de l'Agriculture (loi du 2 mars 1943 modifiée par celle du 22 déc 1973) sous forme d'une autorisation provisoire de vente (APV) délivrée pour quatre ans ou d'une homologation pour dix ans renouvelable.

Une commission composée de divers représentants de la profession agricole, de la protection des plantes, du ministère de l'environnement et de l'agriculture est chargée d'examiner les dossiers biologiques et toxicologiques et d'en rapporter les résultats pour apprécier ensuite les risques toxicologiques, encourus par l'homme, s'exerçant à différents niveaux.

(conférer tableau : procédure d'homologation).



Il y a en France trois tableaux de classement des substances dangereuses.

Tableau A : Pesticides agricoles les plus toxiques (5 %)

Tableau C : Pesticides agricoles toxiques (15 %)

80 % non classés.

A cela s'ajoutent des règles strictes d'emballage, d'étiquetage, de publicité, de conservation, d'élimination et d'utilisation.

La loi française impose des délais de carence, c'est à dire un temps réglementaire entre le dernier traitement et la récolte ou l'abattage des animaux de boucherie.

## VIII-MODE D'ACTION TOXIQUE

Parmi les pesticides, ce sont les insecticides et acaricides qui représentent le plus de dangers pour l'homme (51). Toutes les molécules d'une même classe chimique présenteront, à quelques différences près, les mêmes modes d'action toxique.

\* Du point de vue fonctionnel, on va distinguer :

- des produits actifs après ingestion par les parasites animaux autres que protistes.

Exemple : le diflubenzuron (larvicide).

- des produits actifs par contact.

Exemple : le clofentézine (Ovicide).

- des produits actifs par inhalation comme les fumigants gazeux.

Exemple : le bromure de méthyle.

Toutes ces voies d'entrée se trouvent souvent combinées.

Ce sont les plantes qui subissent le traitement pesticide.

De ce point de vue, certaines substances chimiques vont rester en surface tandis que d'autres vont pénétrer dans le végétal.

\* **Le mode d'action**, peut être décrit sur un plan anatomique, physiologique ou biochimique :

Ce qui nous conduit à distinguer : (4)

- des produits actifs sur le système nerveux.
- des produits actifs sur la biosynthèse de la chitine auxquels on associe souvent les hormones juvéniles et ecdysones qui contrôlent naturellement les mues.
- les médiateurs chimiques de la communication entre plantes et insectes ou insectes entre eux.
- les produits actifs au niveau de la glycolyse ou de la chaîne des transporteurs d'électrons (27) (28).
- des stérilisants.
- des produits synergistes, inactifs mais prolongeant ou intensifiant l'action d'autres pesticides.

### **VIII-1-ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX**

Le système nerveux reste la cible des quatre grandes familles de pesticides.

Dans les synapses cholinergiques ou adrénérergiques existent des enzymes, respectivement acétylcholinestérase et mono-amine-oxydase, dont le rôle est de détruire le neurotransmetteur de façon à ce que la stimulation du récepteur cesse, libérant ainsi la synapse pour une transmission ultérieure.

Ainsi, parmi les pesticides qui ont un tropisme nerveux, on pourra distinguer :

#### **VIII-1-1- Ceux qui perturbent la conduction de l'influx nerveux le long des axones et agissent au niveau central et périphérique**

- Exemple :
- . les organochlorés
  - . les pyréthriinoïdes.

\* Les organochlorés provoquent à forte dose, une stimulation du système nerveux central par modification de la perméabilité membranaire neuronale à l'origine de l'œdème cérébral. Ce sont de puissants inducteurs des mono-oxydases à cytochromes P<sub>450</sub>. Ils pourraient de ce fait perturber le métabolisme de certaines substances endogènes comme les hormones stéroïdiennes de même que celui des médicaments.

Cependant, ce risque d'interaction demeure encore mal évalué.

\* Les pyréthriinoïdes de synthèse perturbent la conduction de l'influx nerveux le long de l'axone en ralentissant la fermeture des canaux sodium. Peu rémanents, peu toxiques chez les mammifères, efficaces à faible dose sur l'insecte, ils se substituent de plus en plus aux organochlorés et aux organophosphorés.

**VIII-1-2- Ceux qui agissent au niveau de la transmission et qui inhibent l'acétylcholinestérase. Le résultat est une hyperactivité du système nerveux :**

Exemple : . les organophosphorés  
. les carbamates

\* Les organophosphorés agissent sur le système nerveux par inhibition des cholinestérases due à une certaine liposolubilité. L'accumulation d'acétylcholine provoque des effets muscariniques, puis des effets nicotiniques et enfin des effets centraux. Ils inactivent aussi l'acétylcholinestérase des globules rouges ainsi que d'autres, peu spécifiques présentes dans le plasma, le foie et les différents tissus.

\* Les carbamates suivent les organophosphorés dans leur mode d'action toxique à quelques différences près. Ils agissent par action anticholinestérasique. Les différences essentielles avec le mode d'action des organophosphorés se situent :

- au niveau de la durée d'inhibition des cholinestérases qui est transitoire (1 à 2 heures). Le tableau clinique d'une intoxication sera en règle générale moins sévère et de plus courte durée.

- l'inhibition affecte peu les cholinestérases centrales du fait d'un faible passage à travers la barrière hémato-méningée, ils sont moins lipophiles ; d'où les signes neurologiques centrés peu marqués.

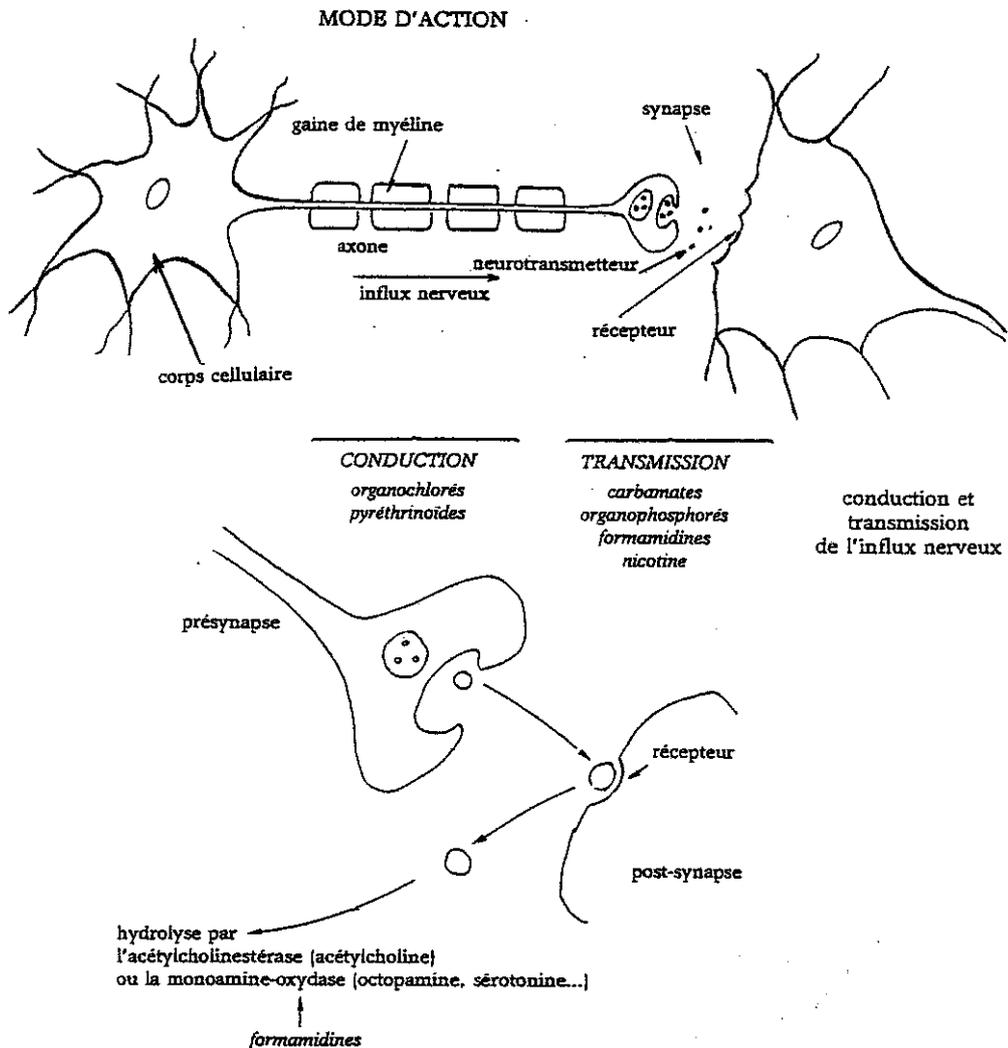
### VIII-1-3-Ceux qui agissent et au niveau de la transmission et qui ont pour cible la mono-amine oxydase :

Exemple : . les formamidines (chlordiméphorme)

### VIII-1-4-Ceux qui prennent la place du neurotransmetteur sur le récepteur pos-synaptique :

Exemple : . la nicotine protonée dans les récepteurs cholinergiques.

(conférer tableau ci-dessous : mode d'action des pesticides à tropisme nerveux)



### VIII-2-ACTION SUR LA CHITINE ET REGULATEUR DE CROISSANCE

Aujourd'hui encore, peu de choses sont connues quant au mécanisme d'action des insecticides et fongicides sur la biosynthèse de la chitine ou sur les mécanismes hormonaux qui la régulent.

La polyoxine D, insecticide de la famille des acylurées, inhibe la chitine-synthétase (17) et la kitazine modifie la perméabilité de la membrane cytoplasmique à l'UDP-N-acétylglucosamine, l'empêchant d'accéder à l'enzyme intracellulaire qui contrôle son incorporation dans la chitine (43).

### VIII-3-LES MEDIATEURS CHIMIQUES

Les **phéromones**, molécules de la communication intraspécifique entre plantes, ont des structures chimiques d'une grande variété : alcools aliphatiques, insaturés, terpenoïdes, acide hexanoïque, cétones hétérocycliques,...

Les insectes communiquent entre eux et avec les plantes par l'intermédiaire de molécules chimiques, les **allélomones**, substances de la communication interspécifique.

Les substances allélochimiques peuvent :

- favoriser l'espèce émettrice (allélomones émises par une plante avec un effet répulsif pour les insectes phytophages (34)).

ou

- conférer un avantage au récepteur (kairomones) (29).

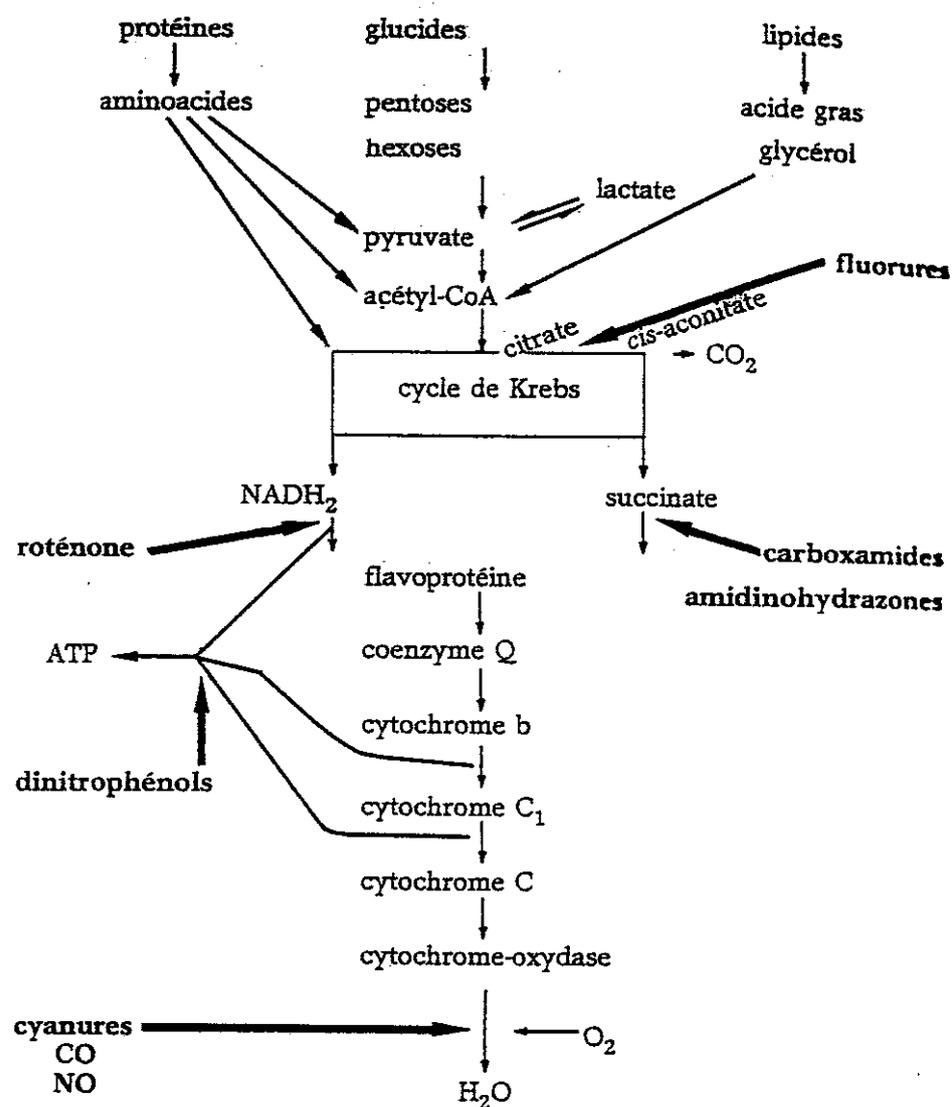
L'utilisation directe de ces substances, la recherche d'analogues actifs, peut constituer d'intéressantes méthodes de protection des cultures.

## VIII-4-PRODUITS ACTIFS AU NIVEAU DE LA GLYCOLYSE OU DE LA CHAÎNE DES TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS

### VIII-4-1-PRODUITS ACTIFS AU NIVEAU DU CYCLE DE KREBS

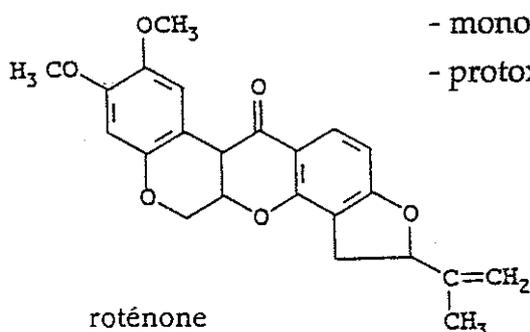
- fluorures
- carboxamides
- amidinohydrazones.

(conférer schéma ci-dessous).



## VIII-4-2-PRODUITS ACTIFS SUR LA CHAÎNE DE TRANSPORTEURS D'ÉLECTRONS

- roténone
- dinitrophénols
- cyanures
- monoxyde de carbone CO
- protoxyde d'azote NO.



Conférer tableau précédent.

## VIII-5-ACTION SUR LES PROTEINES

### VIII-5-1-SUR LES PROTEINES DE LA COAGULATION

Les rodenticides sont, pour la plupart, des inhibiteurs de la synthèse des protéines de la coagulation.

Ce sont des anti-vitamines K.

### VIII-5-2-SUR LE GROUPEMENT -SH DES PROTEINES SOUFREES

Les fongicides à base de métaux, les thiocarbamates et les dithiocarbamates ainsi que les fongicides polychlorés bloquent le groupement -SH des enzymes qui jouent un rôle fondamental dans les transports d'énergie au sein des êtres vivants.

## VIII-6-ACTION SUR LE METABOLISME HYDROELECTRIQUE

Le métaldéhyde, hélicide, épuise les réserves hydriques du mollusque qui meurt de déshydratation.

**DEUXIEME PARTIE**  
**LES PESTICIDES CARBAMATES**  
**ET LES DITHIOCARBAMATES**

## LES PESTICIDES CARBAMATES

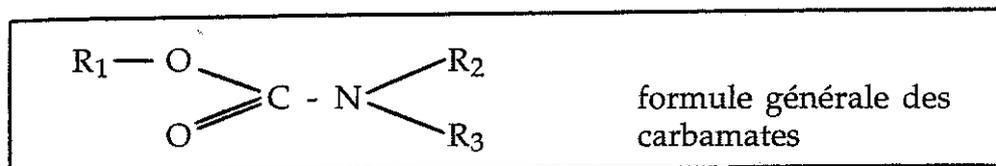
### A-LES ESTERS DE L'ACIDE CARBAMIQUE

Les carbamates représentent un vaste groupe de pesticides synthétiques qui a connu un fantastique essor ces quarante dernières années.

De nos jours, ils sont produits et utilisés très largement. Cette espèce chimique individualise une cinquantaine de molécules à visée pesticide, bien connue du secteur agrophytopharmaceutique.

### I-STRUCTURE

Ce sont des esters de l'acide carbamique, molécule hautement instable qui se décompose en dioxyde de carbone et ammoniac.



Dans la majorité des produits ayant une importance économique comme insecticides, R<sub>2</sub> est un groupe méthyle-CH<sub>3</sub> et R<sub>3</sub> est un hydrogène H.

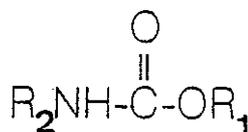
Les insecticides carbamates sont donc des esters de l'acide méthylcarbamique. Ce sont les N-méthylcarbamates.

Ces esters vont acquérir des propriétés biocides spécifiques selon la nature du groupe R<sub>2</sub> substitué.

C'est ainsi que l'on distingue trois classes de carbamates :

- R<sub>2</sub> est un radical méthyle : le composé acquiert la propriété d'insecticide.
  - R<sub>2</sub> est aromatique : le composé agit en tant qu'herbicide.
  - R<sub>2</sub> est un benzimidazolé : le composé se comporte en fongicide (8).
- (conférer tableau récapitulatif page suivante).

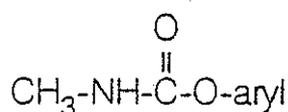
<b>CARBAMATES</b>
-------------------



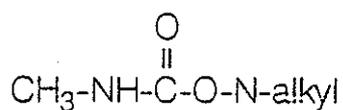
$\text{R}_1$  : Groupe aliphatique ou aromatique

$\text{R}_2$  : Varie selon la classe:

**INSECTICIDE:  $\text{R}_2$  est un groupe méthyle**

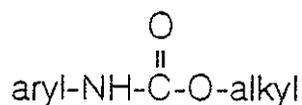


aminocarbe - bendiocarbe - carbaryl  
carbofuran - mexacarbate - pirimicarbe

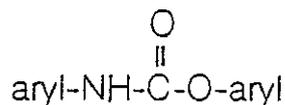


aldicarbe - méthomyl - oxamyl

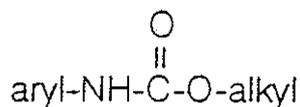
**HERBICIDE:  $\text{R}_2$  est un groupe aromatique**



asulame - barbane - chlorbufame



**FONGICIDE:  $\text{R}_2$  est un groupe benzimidazole**

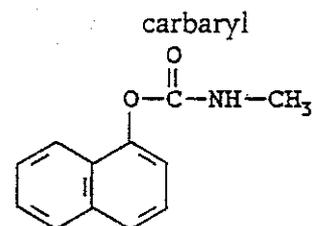


benomyl - carbendazime

On reconnaît aussi :

- des carbamates d'aryle :  $R_1$  est un radical aryle,

Exemple : carbaryl,



- des N,N diméthylcarbamates d'énols et d'hétérocycles hydroxylés,
- des carbamates d'oximes ; Ex : aldicarbe, méthomyl,
- des carbamates substitués sur l'azote ( $R_3$ ) par des groupes acyle ( $R-CO-$ ), sulfényle ( $CH_3-S-CH_2-CO-$ ) avec de plus  $R_1 = R-O-CO-$ , etc...

A côté de ceux-là, plusieurs dérivés ont été synthétisés en réalisant des substitutions par du soufre sur l'ester ou même sur l'oxygène de l'acide carbamique. Ce qui a généré la famille des thio- et des dithiocarbamates dont certains renferment des éléments métalliques (sodium, magnésium, manganèse, zinc). D'ores et déjà il faut préciser que ces dérivés vont posséder une faible inhibition de l'activité cholinestérasique mais sont intéressants en tant qu'herbicides et fongicides.

## II-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Les carbamates sont des solides cristallins présentant une faible tension de vapeur de  $10^{-3}$  à  $5.10^{-2}$  mm Hg (47) et une faible solubilité en milieu aqueux.

La nature des substituants portés par le squelette carbamique conditionne non seulement les propriétés biologiques de ces produits mais aussi exerce une influence considérable en ce qui concerne leurs caractéristiques physico-chimiques.

Modérément solubles dans les milieux organiques usuels (benzène, toluène, xylène, chloroforme, dichlorométhane), ils sont encore moins solubles dans les solvants polaires (méthanol, éthanol, acétone, diméthylformamide).

Leurs points de fusion sont compris entre  $+ 50^{\circ}C$  et  $+ 150^{\circ}C$ .

Relativement stables en solution alcaline, ils se décomposent lentement à pH acide.

Rapidement dégradés dans l'air, par photodégradation aux longueurs d'onde de l'ultraviolet (254 nm), et par oxydation, leur persistance dans l'environnement est faible.

### III-EMPLOIS

Les carbamates constituent une famille charnière d'importance capitale en matière de lutte agropharmaceutique.

Très largement utilisés en agriculture en tant qu'herbicides, insecticides, fongicides et nématocides, ils entrent aussi dans la composition des désinfectants domestiques et de produits de lutte anti-vectorielle (spray insecticide au propoxur, BAYGON®).

Ils deviennent dans les années 60 les insecticides de référence en raison de leur faible toxicité, faisant oublier momentanément l'emploi des puissants organochlorés et organophosphorés. Malgré cela, ils occupent aujourd'hui une faible part de marché.

### IV-METABOLISME

Dans les cas d'exposition aux carbamates, ceux-ci sont absorbés en majeure partie par la peau, par inhalation et dans de rares cas par voie orale.

Le niveau d'absorption dermique dépend de la nature chimique et du type de formulation utilisé (19).

La plupart des composants présentent une bonne pénétration percutanée, surtout le carbaryl (24) très lipophile.

Leur distribution dans les organes et leur excrétion sont rapides, variant selon les molécules de quelques heures à quelques jours.

Les carbamates sont métabolisés dans le corps humain en composés moins toxiques et dans de rares cas en métabolites plus toxiques par une variété de réactions chimiques.

Le mécanisme général de détoxification invoque le départ de l'ester greffé et/ou son oxydation. Les produits de dégradation sont des amines, des alcools ou phénols et du dioxyde de carbone (60).

Le métabolisme de ces composés est souvent complexe en raison de la grande variété des substituants présents.

La plupart de ces composés se retrouve dans les urines et dans les fèces après avoir subi des réactions de conjugaisons.

## V-MECANISME D'ACTION

. A l'exception des composés benzimidazolés, les carbamates se comportent en inhibiteurs des estérases en produisant la carbamylation de l'acétyl-cholinestérase. A cet égard, ils possèdent le même mécanisme d'action anticholinestérasique que les organophosphorés et provoquent donc un tableau clinique voisin.

Les différences essentielles avec ces derniers se situent au niveau de (2) :

- l'inhibition de l'acétylcholinestérase qui est transitoire (1 à 2 heures) en raison d'une fixation électrovalente et non covalente ; l'hydrolyse spontanée de la liaison carbamate/enzyme rend compte d'un tableau clinique en règle générale moins sévère et surtout de plus courte durée.

- l'inhibition affecte peu les cholinestérases cérébrales du fait d'un faible passage à travers la barrière hémato-méningée ; d'où les signes neurologiques centraux moins marqués.

Les symptômes d'une intoxication aux carbamates, s'ils sont rapidement visibles, sont en général de plus courte durée que ceux d'une intoxication aux organophosphorés. Le retour à la situation de départ se fait plus vite du fait de l'instabilité de l'estérase carbamylée et la cumulation des effets de ces produits est, en règle générale, insignifiante. Par ailleurs, ceci est confirmé par les valeurs des DL<sub>50</sub>, relativement élevées.

Ex : méthomyl DL<sub>50</sub> = 17 mg/kg.

- Les carbamates inhibent d'autres estérases qui ont dans leur centre catalytique de la sérine : sérine-estérase et  $\beta$ -estérase (3, 63).

- Quelques carbamates - Les N-aryl - peuvent inhiber une carboxyestérase neuronale non spécifique, la neuropathy-target-estérase NTE présente dans la myéline du tissu nerveux central et périphérique et impliquée dans le métabolisme lipidique neuronal. Cette enzyme est également présente dans d'autres tissus et cellules, notamment les lymphocytes.

Les carbamates constituent un groupe de pesticides dont les composés auront des toxicités variables.

Les DL<sub>50</sub> orale vont de moins de 1 mg/kg à plus de 5000 mg/kg.

L'aldicarb est le plus toxique d'entre eux : DL<sub>50</sub> = 0,5 mg/kg.

La DL<sub>50</sub> dermique est supérieure à 500 mg/kg.

Il en va de même pour leur effet toxique après inhalation.

Les doses produisant les signes cliniques sont extrêmement variables.

- Les symptômes d'une intoxication apparaissent quelques minutes après que la carbamate ait été absorbé. Le tableau clinique évocateur résulte de l'accumulation de l'acétylcholine dans les synapses. Il y a donc, dans un premier temps, une excitation excessive puis un blocage de la transmission.

Les symptômes observés peuvent se résumer à :

- des effets muscariniques : sudation excessive, salivation, larmolement, bronchoconstriction, myosis, augmentation des sécrétions bronchiques, bradycardie...

- des effets nicotiniques : maux de tête, fatigue, anxiété, confusion mentale, convulsions, coma et dépression des centres respiratoires.

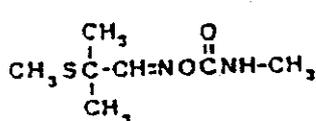
Tous ces différents symptômes peuvent être différemment combinés.

Ils dépendent du produit en cause, de la dose ; leur durée est habituellement plus courte que celle observée pour les pesticides organophosphorés.

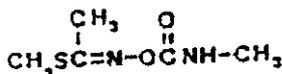
Dans quelques cas, le tableau clinique est dominé par une déficience respiratoire qui évolue vers un œdème pulmonaire.

Les molécules les plus courantes sont :

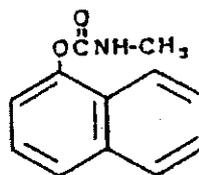
- l'aldicarbe : (TEMIK®), très toxique : DL<sub>50</sub> = environ 1 mg/kg.
- le carbaryl : peu toxique : DL<sub>50</sub> = 500 mg/kg. VME = 5 mg/m<sup>3</sup>.
- le carbosulfan : toxique : DL<sub>50</sub> = 180 mg/kg.
- le méthomyl : très toxique : DL<sub>50</sub> = 17 mg/kg. VME = 2,5 mg/m<sup>3</sup>.
- le propoxur (BAYGON®) : DL<sub>50</sub> = 100 mg/kg. VME = 0,5 mg/m<sup>3</sup>.



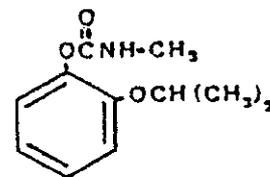
Aldicarb



Methomyl



Carbaryl



Propoxur

## VI-EFFETS SUR L'HOMME

Bien qu'en Europe, nous paraissions relativement à l'abri d'accidents graves en ce qui concerne l'utilisation des pesticides, il n'en va pas de même dans la majorité des pays du monde où les pesticides les plus toxiques continuent à être utilisés.

Aucun doute ne plane sur la toxicité des pesticides pour l'être humain dont les méfaits n'apparaissent souvent que des années après leur homologation.

Les causes d'empoisonnements et le cheminement des pesticides sont variés : suicides, intoxications alimentaires, accidents divers lors du transport, incidents lors de l'épandage, manque de précautions, retombées atmosphériques : les pesticides incriminés : organochlorés, organophosphorés, des carbamates ... soit des insecticides, fongicides, herbicides.

Les problèmes se compliquent dans de nombreux pays par les distances, les difficultés d'analyse, le manque de personnel qualifié, les cocktails de pesticides appliqués qui masquent un des vrais responsables : les enjeux financiers qui souvent nappent les intoxications dans un brouillard fait de silences.

## VI-1-INTOXICATIONS AIGUËS

. Plusieurs cas d'intoxications accidentelles ou suicidaires, ont été rapportées avec le carbaryl par Hayes, se révélant par les symptômes cliniques d'une inhibition de l'acétylcholinestérase avec myosis, salivation, incoordination musculaire, douleur épigastrique, sueurs diffuses, lassitude et vomissement. La régression des symptômes et le retour à l'état initial a été obtenu par l'administration d'atropine (26).

. Un cas mortel d'ingestion de 55 g de mexacarbate a été publié par Reich et Welke, où le jeune homme, retrouvé inconscient et avec des battements cardiaques irréguliers trouva la mort dans les 4 à 5 heures qui suivirent, malgré le traitement infligé aussitôt (59).

. Bomipska et Winiarska décrivent de sévères cas d'intoxication au propoxur après ingestion de 150 à 200 ml de la préparation commerciale BAYGON® dont un fut mortel. Un taux normal d'acétylcholinestérase suggéra une réactivation spontanée et rapide de l'enzyme (5).

. Des intoxications par des résidus d'aldicarb présents dans des melons ont été rapportés par des centres de contrôle antipoison en Californie et les départements de Santé publique. Sur les 1350 cas répertoriés, c'est deux heures après consommation que les effets cholinergiques apparaissent avec, pour les plus sévères cas, perte de connaissance, arythmie, hypertension, déshydratation, maux divers et anaphylaxie. En tout, 17 personnes furent hospitalisées et six trouvèrent la mort (32).

## VI-2-LES ETUDES SUR LES VOLONTAIRES

. Les effets d'une administration orale quotidienne de 0,06 mg/kg de carbaryl pendant six semaines furent pratiquement nuls. Par contre, l'ingestion journalière pendant le même temps d'une dose de 0,13 mg/kg diminuait légèrement les capacités de réabsorption des acides aminés par les tubules proximaux.

Une dose de 250 mg de carbaryl constitue un sévère poison pour l'homme (53, 49).

• Les études sur le propoxur ont été entreprises par Wandekar. Les symptômes d'une intoxication apparaissent très rapidement, 10 à 15 minutes après ingestion.

Ils sont relatifs au taux d'inhibition atteint par l'acétyl-cholinestérase érythrocytaire (sensation de malaise, vision trouble puis sueur, pâleur, tachycardie, hypertension modérée, vomissement). Deux heures après, il y a retour à l'état initial.

Il démontra aussi qu'une dose de 0,36 mg/kg de propoxur était suffisante pour induire les symptômes cholinergiques mais que, de plus larges doses peuvent être tolérées sans aucun symptôme si l'administration se fait de manière progressive (69).

Une dose de 0,7 à 1 mg de Baygon® par kg inhibait à 60 % la cholinestérase.

• Des doses aqueuses d'aldicarb dosées à 0,025 , 0,05 et 0,1 mg/kg ont été ingérées par des volontaires. Dans tous les cas, on a observé une baisse d'activité de la cholinestérase sanguine.

Les personnes ayant absorbé la dose de 0,1 mg/kg développèrent les symptômes cholinergiques tels nausées, sueurs, myosis et salivation (18).

En dépit des rapports sur les effets de la plupart des carbamates insecticides soulignant leur relative innocuité - car ne produisant que des états toxiques transitoires pour des doses de charge chez les animaux - , la plus grande prudence est à observer en ce qui concerne l'homme.

Invariablement, les cas de toxicité aiguë les plus graves chez l'homme associent l'un des trois plus redoutables carbamates : propoxur, méthomyl, aldicarbe.

Le plus toxique des esters carbamiques est l'aldicarb, insecticide systémique, qui contrairement aux autres possède un haut degré d'hydrosolubilité, ce qui le rend interdit dans les traitements des fruits et légumes.

### VI-3-TOXICITE CHRONIQUE

On ne dispose actuellement que de peu d'information quant aux effets à court terme et à long terme des pesticides carbamates.

Bien que de nombreuses études aient été menées sur la toxicité chronique et subchronique des carbamates sur plusieurs espèces animales, les résultats de ces travaux restent dans le royaume des documents confidentiels des agences nationales et internationales et n'ont hélas jamais été publiés.

Depuis la production des carbamates jusqu'à leur utilisation en agriculture, ce sont autant d'étapes qui exposent l'individu à une toxicité chronique ou même à de lourdes intoxications (11,68).

Néanmoins, les graves intoxications chroniques sont extrêmement rares. Tobin (66) souligne deux raisons pour lesquelles les carbamates ne donnent en général pas lieu à de lourdes et graves intoxications :

- le délai court d'apparition des symptômes entre le moment d'exposition et le début des signes cliniques,
- le manque de progression dans la symptomatologie en raison d'un rapport élevé entre la dose efficace moyenne et la dose létale.

#### **VI-3-1-TOXICITE CHRONIQUE A COURT TERME**

Les symptômes observés sont ceux d'une intoxication modérée avec dans tous les cas une baisse rapidement réversible de l'activité cholinestérasique sanguine, et des symptômes cholinergiques légers qui régressent rapidement.

Propoxur, aldicarbe, carbaryl perturbent tous la cholinestérase sanguine. La cholinestérase érythrocytaire semble beaucoup plus sensible que la plasmatique au propoxur (57).

Des cas de nausées, gastralgies, maux de tête, vision trouble, vomissements, myosis, état de faiblesse sont rapportés par les victimes.

- Les carbamates herbicides (alkylesters de l'acide alkylcarbamique) et les phénylcarbamates produisent des désordres hématopoiétiques et engendrent une méthémoglobinémie. Une baisse des érythrocytes, une leucopénie, une thrombopénie et une anémie hémolytique peuvent apparaître. Des granules toxiques peuvent être retrouvés dans le polynucléaires neutrophiles.

- Certains carbamates peuvent se comporter en agent irritant pour la peau, les muqueuses oculaires et respiratoires.

Tobin (66) a décrit des cas d'irritation oculaire au carbofuran sans que ces personnes aient développé de signes systémiques. Vandekar relate un cas de rash cutané après aspersion accidentelle de carbaryl (67).

### VI-3-2-TOXICITE CHRONIQUE A LONG TERME

Peu de publications traitent de la toxicité à long terme de l'exposition aux carbamates.

Les personnes exposées aux poussières de carbaryl, quelquefois dans des atmosphères recelant jusqu'à 40 mg/m<sup>3</sup> des pesticides, montraient seulement une légère dépression de l'activité cholinestérasique mais aucun signe majeur d'intoxication.

Dans les intoxications chroniques au carbaryl, les symptômes suivants sont rapportés le plus fréquemment :

**dysfonctionnement de la glande thyroïde**, hyperactivité des grandes surrénales, dépression des fonctions des glandes génitales et des réactions allergiques observées sur la peau et les muqueuses respiratoires (37).

L'exposition chronique au méthomyl produit des symptômes tels que maux de tête, myosis, vision trouble, fatiguabilité, crampes musculaires, diarrhées, évocateurs d'une exposition aux carbamates plus que d'une inhibition des cholinestérasés, rapidement réversible (50).

Les hommes ayant travaillé entre 1 et 18 ans dans des cultures employant le carbaryl ont montré des spermogrammes avec des taux d'anomalies très nettement supérieurs à la normale sans qu'aucun effet/dose n'ait pu être établi ; seulement des études tendent à prouver que ces résultats seraient non réversibles (62) et sans conséquence sur la descendance. Les carbamates ne sont pas considérés comme tératogènes dans l'espèce humaine.

#### **VI-4- INDICATEURS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES DE L'INTOXICATION**

Comme indicateur précoce de l'intoxication, on retiendra des plaintes mineures telles maux de tête, nausées, gastralgie, transpiration, vomissements, fatigue et trouble de la vision.

La détermination de l'activité cholinestérasique, du fait de ses fluctuations et sa rapide réactivation, a peu d'application en pratique.

Les carbamates sont des inhibiteurs directs de l'acétylcholinestérase repérée par la systématique enzymologique par le vocable acétylcholine acétyl hydrolase 3.1.1.7 qui est présente dans les érythrocytes, les nerfs, les synapses et les muscles squelettiques.

Ils inhibent aussi d'autres cholinestérases (acétylcholine acétyl hydrolase 3.1.1.3) qui sont présentes dans le plasma et le foie.

Ces estérases se différencient par leur substrat spécifique.

#### **VI-5-TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AUX CARBAMATES**

Les cas d'intoxication aux carbamates doivent être traités en urgence, en respectant trois principes :

- minimiser l'absorption,
- administrer un traitement général adapté,
- donner le traitement pharmacologique spécifique.

• Le traitement repose d'abord sur une décontamination cutanéomuqueuse précoce par lavage abondant après ablation des vêtements souillés. On recommande le nettoyage soigneux de la peau avec un savon alcalin ou du bicarbonate de sodium. Un bain oculaire au sérum physiologique ou à l'eau peut être opéré. Un lavage gastrique chez les patients inconscients ou un vomissement provoqué chez les patients coopérants sont efficaces.

Une respiration artificielle par voie trachéale doit être mise en route dès les premiers signes de souffrance respiratoire (8).

• Comme agent pharmacologique, l'atropine reste le meilleur antidote. Il est donné par voie intra-veineuse à raison de 1 à 2 mg et est répété toutes les 15 à 30 minutes jusqu'à obtention des signes d'atropinisation (tachycardie, mydriase).

Du diazépam peut être joint à cette thérapeutique pour abaisser le niveau d'anxiété du patient quand cela est nécessaire.

**En cas d'intoxication aiguë** : le dosage des cholinestérases globulaires a peu d'intérêt compte tenu de sa rapide normalisation.

L'atropine est le traitement de choix.

Une atteinte pancréatique est possible dans les intoxications sévères par l'aldicarbe.

**En cas d'intoxication chronique** : la surveillance des cholinestérases n'a, en principe, pas d'intérêt du fait de l'absence de toxicité cumulative. Toutefois, une neuropathie périphérique accompagnée d'une baisse de 50 % des cholinestérases plasmatiques a été rapportée avec le carbaryl.

## **VII-PERSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT**

Facilement dégradables dans l'environnement et dans les fruits et légumes, ils ne créent pas de problèmes de résidus.

Les carbamates ne sont pas suspects d'être cancérogènes ni tératogènes dans l'espèce humaine.

## B-LES DITHIOCARBAMATES

Ils représentent la classe de fongicides la plus employée actuellement en raison de son efficacité, de sa polyvalence et de sa faible toxicité.

Les premiers carbamates insecticides ont été mis au point par Du Pont de Nemours en 1931. C'était des dithiocarbamates :

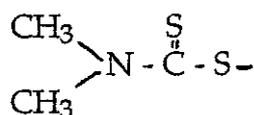
- \* le monosulfure de tétraéthylthiurame insecticide de contact,
- \* et le thirame.

Les fongicides dithiocarbamates ont de larges applications en matière de lutte phytosanitaire de par leur faible persistance dans l'environnement, leur faible toxicité et leurs effets non cumulatifs. Quelques uns de leurs métabolites peuvent créer toutefois des nuisances à l'environnement. Ce qui est le cas de l'éthylèthiourée qui non seulement a une haute persistance mais est aussi potentiellement cancérigène.

Une sérieuse limitation de l'utilisation des dithiocarbamates dans l'expérimentation animale est leur tératogénicité.

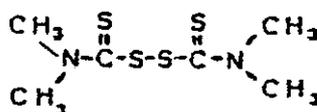
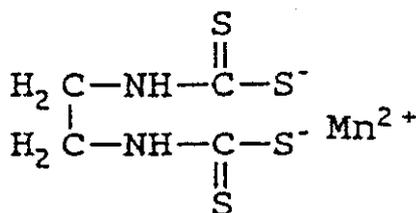
### I-STRUCTURE

Ce sont des dérivés soufrés de l'acide carbamique, sans activité anticholinestérasique, qui possèdent le groupement :



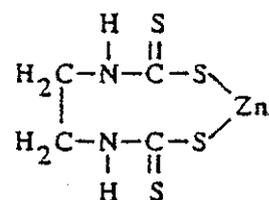
Les molécules les plus courantes sont le mancozèbe, la manèbe, le thirame (disulfure de bis N,N diméthylthiocarbamoyle, également appelé thiurame), le zinèbe.

manèbe



Thiram

Zinèbe



## II-PROPRIETES PHYSICOCHEMISTIQUES

Les dithiocarbamates se présentent souvent sous forme de sels métalliques non hydrolysables et sont pulvérisés en solution dans un solvant pétrolier type white spirit.

Faiblement solubles dans l'eau, leurs points de fusion sont extrêmement variables.

## III-EMPLOIS

Certaines molécules (thirame et zirame) sont utilisées dans l'industrie du caoutchouc comme agent de vulcanisation.

Mais, leur plus grand champ d'action reste le domaine phytopharmaceutique.

Les dithiocarbamates sont utilisés comme fongicides de contact lors de la levée de semis aux doses de 210 à 500 mg/kg et comme agent de traitement à raison de 2 à 10 kg/ha.

Quelques uns d'entre eux sont utilisés comme fongicides, nématocides, herbicides et comme stérilisants des sols.

## IV-METABOLISME

L'introduction des dithiocarbamates au sein de l'organisme se fait par pénétration respiratoire et percutanée.

La cinétique est mal connue.

La biotransformation hépatique passe par une hydrolyse initiale en deux dialkyldithiocarbamates puis en divers métabolites tous toxiques et impliqués dans les intoxications qui sont le disulfure de carbone, le sulfure d'hydrogène, la diméthylamine, l'isothiocyanate de méthyle, l'éthylène-thiourée,...

## V-MECANISME D'ACTION

Les dithiocarbamates sont des inhibiteurs des systèmes enzymatiques métal-dépendants et bloquent les enzymes contenant des groupes SH (alpha-cétoglutaroxidase, pyruvate déshydrogénase,...).

Les dithiocarbamates et leurs métabolites engendrent des effets thyrostatiques et des effets tératogènes.

La plupart d'entre eux se comportent en allergènes.

## VI-LES EFFETS SUR L'HOMME

La toxicité des dithiocarbamates dépend de la structure de chaque composé.

Le nabam possède une DL<sub>50</sub> = 395 mg/kg contre 17 g/kg pour le ferbam.

En général, les principales sources de dithiocarbamates sont les résidus contenus dans l'alimentation.

Les DL<sub>50</sub> sont très élevées, parfois supérieures à 10 g/kg, sauf pour le thirame dont la DL<sub>50</sub> varie de 250 mg/kg à 2 g selon l'espèce animale.

### VI-1-INTOXICATION AIGUË

- L'ingestion massive se traduit par des troubles digestifs et des signes neuropsychiatriques attribués au sulfure de carbone, solvant organique fortement neurotoxique.

Joraeli rapporte un cas d'intoxication aiguë au Manzidan® (association de manèbe et zinèbe) (30, 31) dans lequel la victime évoluait dans une plantation traitée la veille par le produit sans vêtement de protection. De retour chez elle, elle se sentit fatiguée, faible, nerveuse, se plaignait de vertiges. Une semaine plus

tard, elle fit malgré-elle de nouveau la même expérience qui lui valut un tableau clinique avec signes neurologiques aggravés (désorientation, perte de connaissance, troubles du langage et apparition de convulsions).

- Les dithiocarbamates sont irritants et pour certains sensibilisants, à l'origine de réactions immuno-allergiques de type IV (eczéma).

Schubel nota que les dithiocarbamates sont des agents irritants, à l'origine de rash cutanés ou de dermites qui surviennent après l'exposition à des doses relativement faibles. Le zinèbe et le mancozèbe sont connus pour déclencher des réactions allergiques du derme et des voies respiratoires (62, 42).

## **VI-2-EXPOSITION CHRONIQUE**

Leur toxicité chronique est mal connue ; certains effets pourraient être dus à la libération de sulfure de carbone.

### **VI-2-1-PEAU, MUQUEUSE ET VOIES RESPIRATOIRES**

La manipulation régulière provoque des effets irritatifs locaux : dermites de contact non spécifiques, conjonctivite, rhinite, toux. Des eczémas par sensibilisation sont également possibles.

### **VI-2-2-LE FOIE**

. Un syndrome antabuse est assez fréquemment observé avec le thirame qui présente une nette analogie structurale avec le disulfirame (ESPERAL®) et parfois aussi avec le manèbe et le zirame en cas d'ingestion concomitante d'alcool. Ces dithiocarbamates inhibent l'aldéhyde déshydrogénase hépatique. L'ingestion simultanée d'alcool provoque une accumulation d'acétaldéhyde qui se traduit par un malaise général avec céphalées, vertiges, nausées et vomissement, une intense vasodilatation du visage et du tronc avec sensations de flush et de sueurs, une hypotension suivie d'une tachycardie. Le traitement est symptomatique.

• Sur la base d'arguments expérimentaux et par analogie avec les effets secondaires des traitements prolongés par le disulfirame, des neuropathies périphériques et une atteinte hépatique sont théoriquement possibles avec le thirame bien qu'elles n'aient pas été rapportées.

### VI-2-3-LES FONCTIONS ENDOCRINES

Certains dithiocarbamates (mancozèbe, manèbe, nabame, zinèbe) ont expérimentalement **une action antithyroïdienne**, due probablement à un de leur métabolite, l'éthylène-thiourée.

Des intoxications au thirame sont rapportées dans la littérature par Kaskevic. Les plaintes les plus courantes concernent celles relatives aux irritations cutanéomuqueuses. Moins fréquemment, les patients se plaignent de palpitations, vomissements, fatiguabilité anormale, épistaxis avec une sensibilité accrue aux boissons alcoolisées. Des effets perturbateurs sur le fonctionnement du SNC, des fonctions endocrines des glandes du tractus digestif et **une hyperplasie ou un dysfonctionnement de la thyroïde** sont retrouvés ainsi que des modifications de la formule sanguine (35, 40).

### VI-2-4-CANCEROGENESE ET TERATOGENESE

Bien que l'on ne dispose pas de données chez l'homme, l'éthylène thiourée, métabolite des composés de groupe des éthylènes bis-dithiocarbamates (mancozèbe, zinèbe, nabame, zinèbe) est cancérigène chez l'animal.

De même, chez l'animal, certaines molécules sont à l'origine de malformations squelettiques et des fentes palatines. Là encore, aucune donnée n'est connue pour l'espèce humaine.

### VI-2-5-SURVEILLANCE DES SUJETS EXPOSES

En cas d'exposition importante et/ou régulière aux dithiocarbamates, l'examen clinique peut être éventuellement complété par un dosage des transaminases et de la  $\gamma$ GT, voir par un dosage de la TSH.

## VII- TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AUX DITHIOCARBAMATES

Les intoxications aiguës aux dithiocarbamates se manifestent cliniquement par des maux de tête, une excitabilité et une sensation de fatigue accrues, des nausées, vomissements et diarrhées.

Dans les cas les plus sévères, la symptomatologie neurologique comprend sensations de vertige, paralysies, perte de connaissance.

Le traitement de telles intoxications demeure symptomatique.

Contre les effets locaux d'irritation sur la muqueuse respiratoire, des inhalations de solutions alcalines peuvent exercer un effet adoucissant.

Contre les effets systémiques, l'administration de vitamine C, d'acide glutamique, de gluconate de calcium, d'antihistaminique et d'antiallergique constitue le traitement recommandé.

Les dithiocarbamates représentent un vaste groupe de fongicides de contact faiblement toxiques.

Ils agissent, de même que certains de leurs métabolites, en puissant inhibiteurs des enzymes à radicaux sulphydriles (SH) et sont des chélateurs de certaines métallo-enzymes (cytochromes).

L'exposition à ces produits ne pose cependant pas de graves problèmes de santé publique. Les contacts occasionnels et chroniques produisent des dermatites allergiques. L'altération des fonctions hépatiques, du système cardiovasculaire et gastro-intestinal ainsi que quelques déviations de l'hématopïèse sont connues.

Néanmoins, les dithiocarbamates restent le groupe de pesticides qui induisent de manière spécifique **une hyperplasie et un dysfonctionnement global de la glande thyroïdienne.**

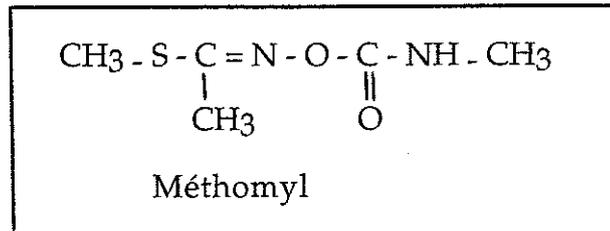
## VIII-PERSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT

Les fongicides dithiocarbamates posent peu de problème de persistance à l'exception des éthylènes bis-dithiocarbamates (thiourée).

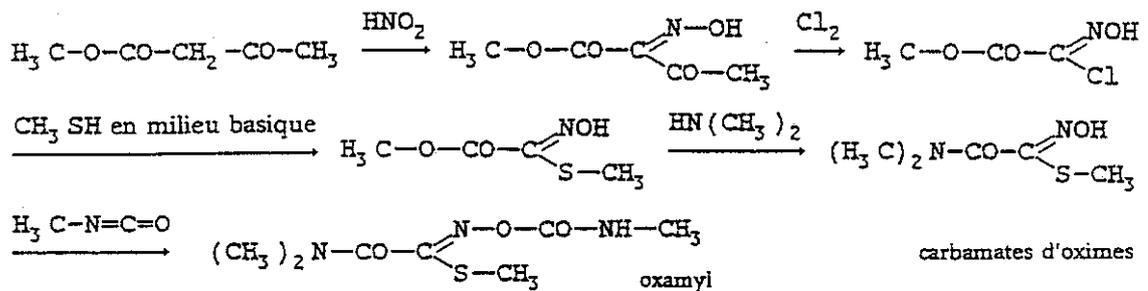
C-LE METHOMYLI-STRUCTURE CHIMIQUE

Le méthomyl est le S-méthyl-N-((méthylcarbamoyl)oxy) thioacétinidate. C'est un carbamate d'oxime qui répond à la formule brute  $C_5H_{10}N_2O_2S$ .

Formule développée :



Les noms commerciaux du méthomyl: LANNATE® et METOVER®.  
Le méthomyl entre aussi dans quelques associations commerciales.

II-PREPARATIONIII-FORMULATIONS ET EMPLOISIII-1-EMPLOIS

Introduit en 1966 par Du Pont de Nemours, le méthomyl, doté de propriétés systémiques, agit par contact et ingestion sur de nombreux insectes dont il inhibe la cholinestérase. Il possède en plus une action ovicide sur les pontes de lépidoptères. Il a en outre une action nématocide et acaricide intéressante.

On l'emploi sur les cultures de légumes, fruits, coton et plantes d'ornement. Actuellement, les stratégies de lutte phytosanitaire conseillées par les Centres Régionaux de Protection des Végétaux ne le mentionnent que très rarement.

### **III-2-FORMULATIONS**

Les formulations galéniques délivrées à l'utilisateur sont des poudres rendues hydrosolubles ou des liquides.

### **III-3-CONDITIONS D'EMPLOI**

Il est interdit d'employer du méthomyl 7 jours avant la récolte sur des cultures légumières, fruitières ou sur la vigne.

De même, le traitement est interdit sur les végétaux pendant la floraison.

Le méthomyl est dangereux pour les poissons et les abeilles.

### **IV-TENEUR MAXIMALE EN REDISU, DJA ET DL50**

- sur et dans les légumes et agrumes : 0,5 mg/kg.
- DL50 orale : 17 mg/kg (rat).
- fruits à pépin et à noyau, raisins : 1 mg/kg.
- salades : 2 mg/kg.
- DJA : 0,03 mg/kg/jour (FAO/OMS).

### **V-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES**

Poids moléculaire : 162,23.mol<sup>-1</sup>.

Le produit pur se présente sous forme d'un solide cristallin blanc caractérisé par une légère odeur sulfureuse.

Point de fusion : 78°-79°C.

Pression de vapeur :  $5.10^{-5}$  mm Hg à 25°C.

Sa solubilité, à 25°C, est de :

- 3 % dans le toluène,
- 5,8 % dans l'eau,
- 22 % dans l'isopropanol,
- 42 % dans l'éthanol,
- 73 % dans l'acétone,
- et 100 % dans le méthanol.

Le méthomyl est stable sous forme solide.

En solution aqueuse neutre ou légèrement acide, et dans les sols humides, il se décompose rapidement en donnant une solution alcaline.

## **VI-LES EFFETS SUR L'HOMME**

Les signes d'une intoxication aiguë au méthomyl sont les conséquences cliniques d'une inhibition des cholinestérases.

En expérimentation animale, l'administration oculaire donne un myosis et les effets systémiques de nature cholinergique ne sont pas observés s'il est pratiqué une nettoyage soigneux.

L'administration dermique n'engendre en général que peu de réaction de sensibilisation mais en revanche affecte plus l'activité cholinestérasique plasmatique qu'érythrocytaire.

A plus long terme, lors d'administration orale chez le rat, on observe des modifications de la formule sanguine avec baisse des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Il semble que les femelles soient plus sensibles.

## **VII-METABOLISME**

Le méthomyl est le premier métabolite du thiodicarbe.

Chez le rat, le méthomyl est rapidement converti en méthomyl méthylol, oxime, sulfoxyde et oxime de sulfoxyde. Ces intermédiaires instables se réarrangent en acétonitrile et dioxyde de carbone qui vont être éliminés par la respiration et les urines.

Le méthomyl, administré oralement à des femelles de rats allaitantes se retrouve excrété dans les urines, les fèces et le lait.

### **VIII-EFFETS BIOCHIMIQUES**

Le méthomyl est un agent hépatotoxique et affecte les cholinestérases sériques.

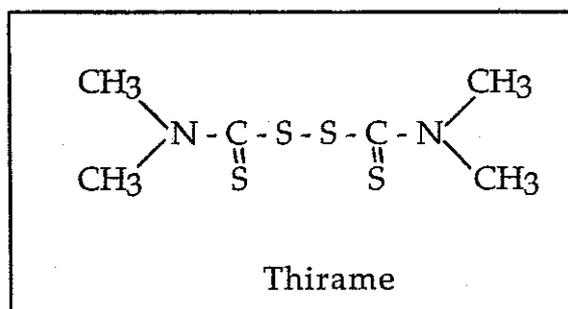
### **IX-EFFETS SUR LES ORGANES ET TISSUS**

Le méthomyl n'est pas cancérigène.

### **X-EFFETS SUR LA REPRODUCTION**

Au cours de l'étude sur trois générations, aucun effet sur la reproduction ou la lactation ni mutation macroscopique ou microscopique n'a été retrouvé chez le jeune.

Le méthomyl n'est pas tératogène.

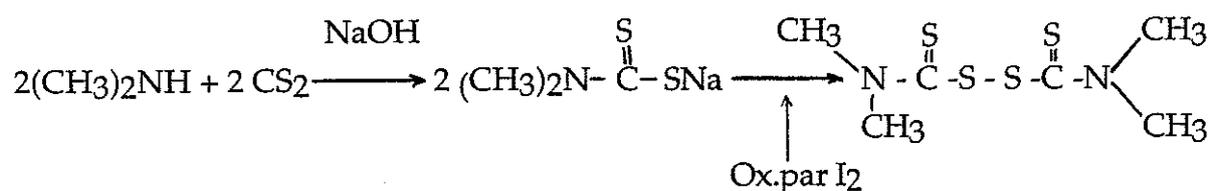
C-LE THIRAMEI-STRUCTURE CHIMIQUE

Introduit par le groupe américain du Pont de Nemours, le thirame est le tétraméthylthiuram disulfide qui a pour formule brute  $C_6H_{12}N_2S_4$ .

Parmi les dithiocarbamates, seulement un petit nombre de dérivés possèdent des propriétés herbicides, les thiodérivés de l'acide carbamique N-substitué sont majoritairement utilisés comme fongicides et peuvent se subdiviser en quatre classes:

- les méthyldithiocarbamates (métam sodium)
- les diméthyldithiocarbamates (thirame)
- les diéthyldithiocarbamates
- les éthylènes bis-dithiocarbamates (zinèbe, manèbe,...).

Le nom commun employé est le thiuram. ou thiram. Il est aussi connu sous le sigle TMTD.

II-PREPARATIONIII-FORMULATIONS ET EMPLOISIII-1-EMPLOIS

Le thirame est un agent fongicide employé contre les tavelures du pommier et du poirier, la cloque du pêcher, la pourriture grise de la vigne, l'antracnose du haricot, les monilioses des arbres fruitiers, la sclérotiniose de la laitue, à diverses concentrations selon la maladie à traiter.

### III-2-FORMULATIONS

Les formes galéniques sont des poudres mouillables ou des poudres pour poudrage.

Le thirame entre dans de nombreuses associations commerciales de produits phytosanitaires.

### III-3-CONDITIONS D'EMPLOI

Dangereux pour le gibier, il provoque en poudrage l'irritation de la peau et des muqueuses.

On peut l'utiliser en traitement des semences.

Associé à des produits cupriques, un dépôt noir peut apparaître sur le feuillage.

## IV-LES PRINCIPALES SPECIALITES COMMERCIALES

### IV-1-PRINCIPALES ASSOCIATIONS ET NOMS COMMERCIAUX

(relevées dans l'index phytosanitaire édité par ACTA. 1992).

- |   |                      |
|---|----------------------|
| - Carbendazime + folpel + thirame :               | BTP®                 |
| - Chlorothalonil + thirame :                      | BANKO CT 50®         |
| - Chlorozolate + thirame :                        | SERINAL T®           |
| - Ipradione + thirame :                           | DIRAC EXPRESS®       |
| - Zinèbe + thirame :                              | T.Z POUDRAGE®        |
|   | ADIAMIX P 20®        |
| - Carboxime + thirame :                           | CORMAISON STX®       |
|   | VITAVAX 200 F®       |
| - Oxadixyl + cymoxamil + thirame + carbendazine : |                      |
|   | WALKIL MULTI-PEPITE® |
| - Thiabendazole + thirame :                       | TEBUZATE TM LIQUIDE® |

- Anthraquinone + thirame : CORMAISON T<sup>®</sup>  
GERMINATE TD AC FL<sup>®</sup>
- Anthraquinone + carboxine + thirame : CORMAISON TX<sup>®</sup>
- Isophenphos + thirame: OFTANOL T<sup>®</sup>.

#### IV-2-NOMS COMMERCIAUX DU THIRAME

PRODATHIO <sup>®</sup>	CURTHIRAM <sup>®</sup>
POMARSOL <sup>®</sup>	VITHIRAM <sup>®</sup>
TRIPOMOL <sup>®</sup>	

#### V-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Poids moléculaire : 240,44 g.mol<sup>-1</sup>.

Le thirame se présente sous forme de cristaux incolores de densité égale à 1,29 à 20°C.

Point de fusion : 155-156 °C.

Sa solubilité dans l'eau, à température ambiante, est de 30 ppm environ, soit 30 mg/l.

Il est légèrement soluble dans l'éthanol et le diéthyl éther. Il est soluble dans l'acétone et le chloroforme.

#### VI-TOXICITE, DJA, DL 50

Sur les animaux en expérience, le thirame s'est avéré être un composé peu toxique. Des doses très élevées produisent des effets notables tels ataxie et hyperactivité suivis d'une baisse du tonus musculaire, d'une respiration laborieuse et de convulsions (70).

- DJA : 0,05 mg/kg/jour.

DL50 orale : 375 à 865 mg/kg.

## VII-METABOLISME

Le thirame donne lieu, au sein de l'organisme, à la formation de sulfure de carbone CS<sub>2</sub>, neurotoxique.

Les systèmes enzymatiques microsomiaux du foie sont impliqués dans cette production (13).

## VIII-EFFETS BIOCHIMIQUES

Le thirame inhibe :

- . la conversion de dopamine en noradrénaline chez le rat et le hamster,
- . et les enzymes microsomiaux hépatiques.

## IX-EFFETS SUR LES ORGANES ET TISSUS

Le thirame induit des leucopénies, des thrombocytopénies, des troubles de l'hématopoïèse de même qu'il perturbe la fonction endocrine du cortex surrénalien. Ces signes sont autant de preuves que le thirame se comporte en **perturbateur de la fonction thyroïdienne (16)**.

Le thirame, de même que tous les composés du groupe des N-diméthyl dithiocarbamates, sont considérés comme mutagènes (49).

En dehors des symptômes cliniques relativement bénins, on a beaucoup plus récemment imputé au thirame l'apparition de **goitres thyroïdiens** chez les ouvriers effectuant le traitement des semences avec ce fongicide (9).

## X-EFFETS SUR LA REPRODUCTION

Le thirame n'interfère sur la reproduction qu'à des doses qui produisent l'intoxication franche. Chez le hamster, il est tératogène alors que l'un de ses proches parents structuraux, le disulfirame, ne l'est pas (70).

*Remarque : Les signes de l'intoxication chez l'homme*

On connaît l'interaction entre le thirame et l'absorption simultanée d'alcool qui produit l'effet antabuse par blocage de l'aldéhyde deshydrogénase ; le métabolisme alcoolique s'arrête au stade de l'aldéhyde qui reproduit les effets désagréables du syndrome antabuse.

Outre ces effets systémiques, cette association peut aussi donner lieu à des dermatites de contact. Par ailleurs, le thirame seul peut occasionner ces sensibilisations chez les personnes hautement exposées au toxique.

**TROISIEME PARTIE**  
**ETUDE EXPERIMENTALE**

Dans ce travail, nous avons choisi de restreindre notre étude à deux pesticides particuliers :

- Le méthomyl, insecticide de la série des carbamates d'oximes,
- le thirame, fongicide de la série des N-diméthylidithiocarbamates.

Ces deux molécules particulières ont attiré et retenu toute notre attention car elles présentent, dans leur formule chimique, l'enchaînement original azote-carbone-soufre NCS dont nous connaissons le rôle dans les molécules à propriétés antithyroïdiennes.

De plus, la littérature parcourue ayant signalé suite aux intoxications par des pesticides carbamates, un dysfonctionnement thyroïdien, il nous est apparu intéressant d'évaluer expérimentalement le caractère antithyroïdien de chacune d'elle par rapport au mercapto-méthyl-imidazole ou MMI, molécule de référence.

## I-GENERALITES

### I-1-PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE

La thyroïde est une glande endocrine impaire. Chez l'homme elle est située à la face antérieure du cou ; placée devant les premiers anneaux de la trachée, contre le larynx.

Elle est formée de deux lobes en position antéro-latérale pharyngée, réunis par une mince couche de parenchyme appelée isthme prolongé par le lobe pyramidal de Lalouette.

Cette petite formation d'une trentaine de grammes chez l'adulte, richement vascularisée par les artères thyroïdiennes supérieures et inférieures, possède un débit sanguin de 4 à 5 ml par minute et par gramme de tissu, supérieur à celui du rein.

Tout autour de la glande enveloppée dans une capsule conjonctive, s'organise un réseau lymphatique abondant.

### I-1-1-STRUCTURE HISTOLOGIQUE

La capsule conjonctive pénètre dans la glande et la divise en lobules thyroïdiens dont l'unité fondamentale est la vésicule thyroïdienne.

La vésicule thyroïdienne correspond à l'unité fonctionnelle de la glande. On parle aussi de follicule thyroïdien.

Le follicule thyroïdien est un petit sac dont l'épithélium est formé par l'association de deux types de tissus glandulaires, morphologiquement, embryologiquement et physiologiquement distincts.

La glande est donc constituée par :

\* Un squelette conjonctif qui comprend :

- une capsule conjonctive qui enveloppe la glande,
- des travées conjonctives qui la divisent en lobules,
- un stroma conjonctif discret.

\* Des vésicules thyroïdiennes, situées à l'intérieur de lobules et entourées par le stroma conjonctif.

Les vésicules thyroïdiennes sont des formations plus ou moins sphériques, d'une diamètre allant de 20 à 50  $\mu\text{m}$ , constituées par :

- un épithélium,
- une lame basale,
- la colloïde qui entoure l'épithélium.

L'épithélium est constitué de deux types de cellules reposant toutes deux sur une lame basale, laissant supposer une grande activité sécrétoire :

- les cellules folliculaires ou thyrocytes, les plus nombreuses, dont la taille, le volume et l'équipement cytoplasmique sont en rapport avec leur activité sécrétoire. Elles secrètent les hormones thyroïdiennes (thyroxine et tri-iodothyronine).
- les cellules C, sécrétant la calcitonine, qui ont des caractéristiques cytochimiques et cytoenzymatiques très différentes.

## I-1-2-HORMONOLOGIE

Les thyrocytes sont le lieu de synthèse et de sécrétion endocrine des hormones thyroïdiennes iodées :

- la thyroxine ou tétraiodothyronine ou  $T_4$
- la tri-iodothyronine ou  $T_3$ .

### I-1-2-1-Captation et concentration des iodures circulants par la glande

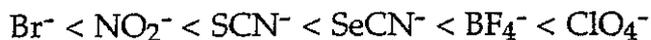
L'apport exogène d'iode alimentaire conditionne le taux de synthèse hormonal. Cette quantité apportée sous forme de iodure est soumise à variations, d'un jour à l'autre et d'une région à l'autre.

L'iode alimentaire est en fait apporté sous forme d'iode organique réduit en iodure par l'estomac et absorbé par l'intestin de manière efficace puisqu'une infime quantité est éliminée par voie fécale.

L'iodure gagne donc la circulation générale, où il est transporté jusqu'à la glande. A partir de là, la captation de l'iodure par le thyrocyte se produit selon un mécanisme actif biochimique non encore connu. La glande a cette faculté de capter et de concentrer les iodures grâce à une "pompe à iodure" localisée dans la membrane basale des cellules folliculaires.

Les iodures ainsi captés et concentrés sont liés à des molécules organiques.

. On connaît des inhibiteurs de la captation des iodures. Ce sont des anions monovalents, avec par ordre croissant d'inhibition



(Les thiocyanates et perchlorates ont pu être utilisés comme antithyroïdiens).

. La TSH (hormone thyro-stimulante) stimule le transport et la captation des iodures.

### I-1-2-2-Synthèse de la thyroglobuline

La thyroglobuline est une protéine synthétisée par la thyrocyte, de masse moléculaire élevée 610 000 daltons, constituée de quatre chaînes polypeptidiques dans lesquelles on retrouve une majorité d'alanine, acide aspartique, arginine et tyrosine.

Son coefficient de sédimentation est de l'ordre de 19 S.

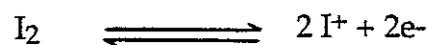
Les vésicules de thyroglobuline migrent au pôle apical du thyrocyte qui excrète la protéine dans le lumen du follicule où aura lieu l'iodation sur les restes tyrosines de ses chaînes polypeptidiques.

### I-1-2-3-Oxydation des iodures

L'iodation de la thyroglobuline n'est envisageable que si l'iode se trouve sous la forme d'un réactif électrophile. L'iode, captée sous forme d'iodure  $I^-$ , pour être fixée par la thyroglobuline Tg, doit être oxydée sous forme d'ion iodinium  $I^+$ .

Cette oxydation n'est possible que par une hémoprotéine, la thyroperoxydase qui comprend un atome de fer alternativement oxydé et réduit par de l'eau oxygénée fabriquée in situ. L'eau oxygénée, substrat de la peroxydase thyroïdienne ou TPO pour sa fonction oxydante, provient probablement, dans la thyroïde de l'oxydation des nucléotides pyridiniques.

En fait, l'oxydation des iodures  $I^-$  en ion iodinium  $I^+$  passe par la formation d'iode moléculaire au niveau de la membrane apicale.



En présence d'un excès d' $I^-$ , une transformation partielle de  $I_2$  en  $I_3^-$  conduit à un équilibre  $I_2/I_3^-$ .

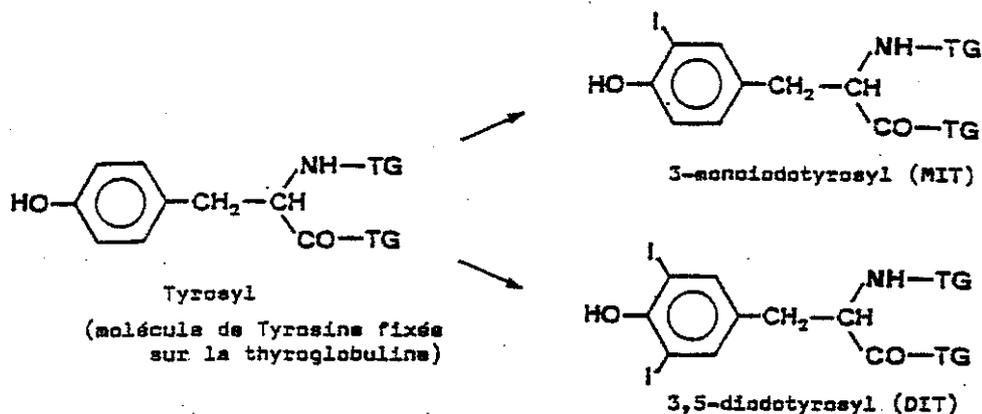
### I-1-2-4-Iodation de la thyroglobuline Formation des monoiodotyrosils et diiodotyrosils

La thyroglobuline TG représente le constituant protéique de la thyroïde stockée dans la lumière folliculaire.

Son iodation conduit à la formation de :

- monoiodotyrosine ou MIT
- diiodotyrosine ou DIT.

selon un mécanisme chimique où les ions  $I^+$  se substituent sur les sommets ortho par rapport au groupement OH de la molécule de tyrosine.



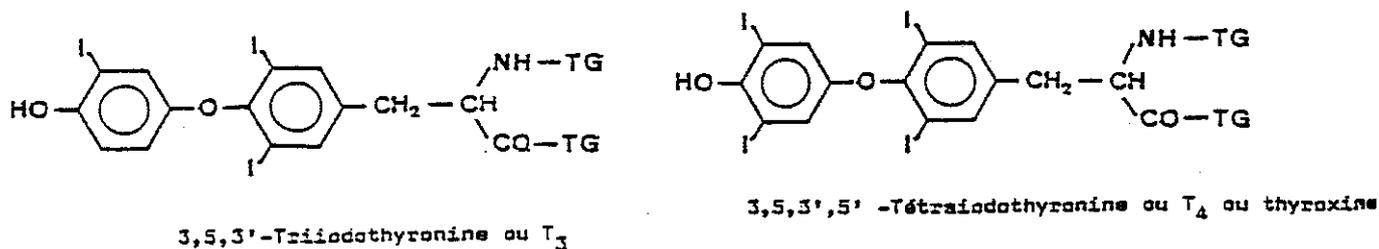
### I-1-2-5-Couplage des iodotyrosines Formation des iodotyronines

La réaction de couplage est le processus par lequel deux molécules d'iodotyrosine donnent naissance à une molécule d'iodotyronine.

La condensation des MIT et DIT qui s'effectue dans la colloïde, au sein même de la molécule de thyroglobuline est catalysée par la peroxydase thyroïdienne.

Bien que plusieurs composés puissent théoriquement provenir de cette réaction de couplage, deux sont d'importance capitale et représentent les formes actives :

- la tétraiodotyronine ou  $T_4$  provenant du couplage de deux DIT,
- la triiodotyronine ou  $T_3$  provenant du couplage d'un MIT et d'un DIT.



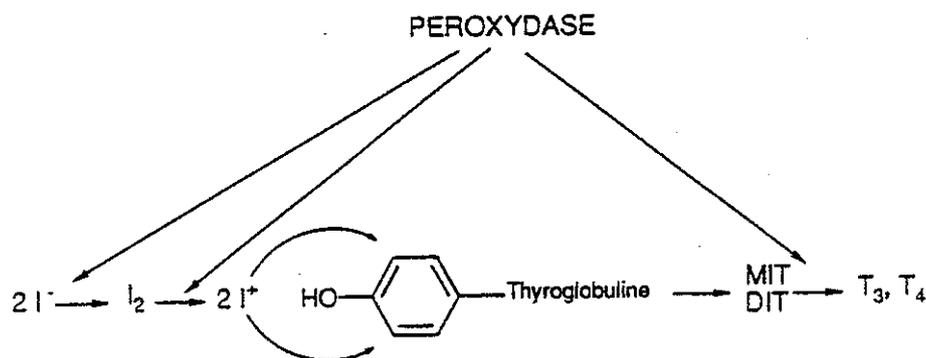
### I-1-2-6-Libération des hormones thyroïdiennes

La libération nécessite d'abord la résorption et la protéolyse de la thyroglobuline qui n'a pas la possibilité de quitter le follicule thyroïdien.

Les iodothyronines  $T_3$  et  $T_4$  libérées sont déversées dans les capillaires sanguins situés autour des follicules.

Les MIT et DIT résiduelles sont désiodées sur place et redonnent :

- de la tyrosine qui gagne les vaisseaux sanguins et le pool des acides aminés,
- et d'autre part, des iodures qui regagnent le pool intrathyroïdien des iodures.



*Mécanisme d'oxydation des ions iodures par la thyroperoxydase et formation des hormones thyroïdiennes*

(39)

### I-1-2-7-Destinée des hormones thyroïdiennes

La  $T_3$  et  $T_4$  contractent des liaisons avec les protéines plasmatiques, à près de 99,9 % avec :

- la TBG : thyroïde binding globulin
- la TBPA : thyroïde binding pré-albumine,
- la sérum albumine.

Les quantités circulant à l'état libre sont donc extrêmement faibles. Seule, l'hormone libre peut diffuser vers les cellules et y jouer son rôle métabolique.

Les hormones liées aux protéines constituent une réserve.

Un équilibre existe en effet entre les hormones circulantes et les hormones fixées aux protéines plasmatiques.

## I-2-METHODES D'ETUDES

Pour expliquer le mécanisme d'action des molécules antithyroïdiennes, l'inhibition de la peroxydase thyroïdienne est le mécanisme le plus fréquemment invoqué (65). En effet, cette enzyme qui catabolise l'oxydation des iodures, permet aussi l'iodation des restes tyrosiles de la Tg par voie de conséquence, et le couplage des iodothyrosines en iodothyronines.

Par ailleurs, le laboratoire du Professeur RABY a proposé un mécanisme d'action basé sur les propriétés qu'ont les antithyroïdiens de synthèse ou ATS de complexer l'iode moléculaire en formant un complexe par transfert de charge (56) détournant ainsi l'iode de sa voie métabolique normale.

Ainsi, les molécules présentant une forte activité antithyroïdienne renferment généralement l'enchaînement NCS.

De nombreuses expériences tendent à prouver que les ATS s'opposent à la production d'hormones thyroïdiennes en agissant :

- soit par inhibition enzymatique sur la TPO
- soit par inhibition chimique et dans ce cas on postule à la formation d'un complexe par transfert de charge avec l'iode.

### **I-2-1-INHIBITION ENZYMATIQUE DE LA TPO PAR LES ATS**

L'activité de la TPO est déterminée à pH = 7 et à une température égale à 20° C en mesurant la vitesse d'oxydation de l'iodure de potassium ( $I^- \rightarrow I^+$ ) par le peroxyde d'hydrogène.

Le spectre d'absorption de l'iode oxydé présente une bande caractéristique à 353 nm, longueur d'onde à laquelle nous mesurons les activités enzymatiques (20).

L'action des carbamates (méthomyl et thirame) sur la TPO est étudiée en mesurant la vitesse initiale de la réaction catalysée pour différentes concentrations de pesticides.

### **I-2-2-LA COMPLEXATION**

Les molécules originales étudiées peuvent réagir avec l'iode pour former un complexe de type transfert de charge.

Il s'agit d'étudier le pouvoir électrodonneur de ces molécules vis à vis de l'iode (halogène accepteur) lors des réactions par transfert de charge.

Le mécanisme d'action qui est à la base de cette relation structure/activité repose sur la possibilité qu'ont les ATS de complexer l'iode grâce à leur enchainement NCS présent dans leur structure (39).

## **II-ETUDE EXPERIMENTALE**

### **II-1-L'INHIBITION ENZYMATIQUE**

#### **II-1-1-LES PRODUITS**

• Nous utilisons pour cela non pas la TPO thyroïdienne mais la lactoperoxydase (LPO) (Sigma réf EC 1.11.1.7) 80 U/mg dont l'action peut être considérée comme similaire à celle de la peroxydase thyroïdienne (65).

• Le peroxyde d'hydrogène est un produit Fluka pour spectroscopie (réf. 95 300) et l'iodure de potassium Normapur PROLABO (réf. 76 040).

• La solution tampon est réalisée à partir de phosphate monopotassique  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  66,6 mM et de phosphate disodique  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . Ce sont des produits PROLABO-NORMAPUR.

### II-1-2-APPAREILLAGE

Les enregistrements de densité optique sont réalisés à l'aide d'un spectrophotomètre KONTRON 860 UV- visible, équipé d'un porte-cuve thermostaté à effet Peltier (précision  $\pm 0,1$  °C).

Les cuves utilisées sont en quartz (cuve HELIMA 110 QS) et font 1 cm de parcours optique.

### II-1-3-PROTOCOLE OPERATOIRE

L'activité de la LPO est déterminée à 20°C et à pH = 7 en mesurant la vitesse d'oxydation des iodures  $\text{I}^-$  par le peroxyde d'hydrogène. Le spectre d'absorption de  $\text{I}_3^-$  présente un pic caractéristique à 353 nm.

Le milieu réactionnel (3 ml) présente la composition suivante :

LPO : 6,67  $\mu\text{g/ml}$

KI :  $1,3 \cdot 10^{-2}$  M

$\text{H}_2\text{O}_2$  :  $1,15 \cdot 10^{-3}$  M

Tampon phosphate :  $50 \cdot 10^{-3}$  M

Molécule étudiée :  $10^{-4}$  et  $10^{-3}$  M.

Des expériences préliminaires ont établi que la concentration en peroxyde d'hydrogène était saturante pour l'enzyme mais non dénaturante (20).

L'absorbance à 353 nm est enregistrée contre un échantillon blanc de la solution sans  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

La vitesse initiale de la réaction est déterminée par la tangente, au temps zéro, de la courbe de la densité optique contre le temps.

Chacun des essais fournit une vitesse initiale permettant le calcul du pourcentage d'inhibition ou d'activation de la peroxydase par la molécule étudiée, selon la formule :

$$\frac{V_{Ox} - V_0}{V_0} \times 100 = \text{pourcentage d'activation ou d'inhibition}$$

ou  $V_{Ox}$  = vitesse initiale avec la molécule étudiée,  
et  $V_0$  = vitesse initiale de la cinétique témoin.

Les vitesses sont exprimées en variation de densité optique par minute.

#### II-1-4-RESULTATS

	CI <sub>50</sub> (en mol/l)	$\frac{CI_{50MMI}}{CI_{50}}$
Thirame	$7,6 \cdot 10^{-6}$	4,21
Méthomyl	$6,66 \cdot 10^{-6}$	4,80

Les CI<sub>50</sub> correspondent aux concentrations de produits qui induisent 50 % d'inhibition de la lactopéroxydase. Cette inhibition est mesurée par la variation de la densité optique du mélange réactionnel, lue à 353 nm.

Ces résultats sont comparés à la CI<sub>50</sub> du mercapto méthyl imidazole, molécule de référence. CI<sub>50 MMI</sub> =  $3,2 \cdot 10^{-5}$  M déterminée dans les mêmes conditions expérimentales

#### II-1-5-DISCUSSION

Le thirame et le méthomyl ont tous deux inhibé la LPO. Par conséquent, ils possèdent donc, expérimentalement, une activité antithyroïdienne.

Le rapport CI<sub>50MMI</sub> / CI<sub>50</sub> nous permet d'évaluer leur caractère antithyroïdien par rapport à la molécule prise comme référence, le mercapto-méthyl-imidazole. Au vu de ces résultats, le thirame et le méthomyl ont une activité antithyroïdienne respectivement 4,2 à 4,8 fois plus forte que le MMI.

## II-2-COMPLEXATION

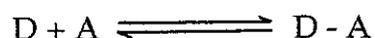
Avant d'affirmer que la molécule étudiée exerce une action sur le métabolisme de l'iode, nous devons d'abord nous assurer qu'elle est capable, in vitro de former un complexe par transfert de charge (38).

### II-2-1-RAPPEL DES STRUCTURES MENANT A UNE COMPLEXATION

#### II-2-1-1-Complexes moléculaires : définitions

On désigne sous le terme de complexes moléculaires une association de deux ou plusieurs molécules.

Cette association pouvant avoir lieu de différentes manières et notamment par transfert de charge, c'est à dire faisant appel à une molécule donneuse d'électrons D et à une molécule acceptrice d'électrons A, selon l'équilibre



L'association en résultant est plus ou moins stable et un équilibre s'établit entre les produits de départ et le complexe.

La nature exacte des forces existantes entre les constituants d'un complexe moléculaire a fait l'objet de nombreuses études. La théorie la plus répandue est proposé par Mulliken (53). Elle est basée sur le transfert de charge intermoléculaire. On parle d'interaction donneur-accepteur.

#### II-2-1-2-Les donneurs et les accepteurs

\* On distingue les complexes formés par les "donneurs n" de ceux formés par les "donneurs  $\pi$ ".

- les "donneurs  $\pi$ " : ils utilisent les électrons libres de leurs orbitales moléculaires  $\pi$ . Il peut s'agir de composés aliphatiques à double ou à triple liaison mais également de dérivés aromatiques.

L'association finale avec l'accepteur est désignée par le terme de "complexe  $\pi$ " (14).

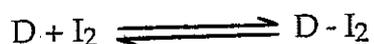
- les "donneurs n" : sont des éléments ou espèces chimiques dans lesquels il existe une paire d'électrons libres (non bonded electron) sur leur orbitale atomique, disponible pour entrer en association. Parmi eux, citons les alcools, les sulfures organiques et dérivés nitrés qui présentent une paire d'électrons non liants localisée sur les orbitales atomiques du soufre, de l'oxygène ou de l'azote.

\* Les accepteurs, quant à eux, se divisent aussi en deux catégories :

- les " $\tau$  accepteurs" : exemple : les halogènes dont l'iode, ICN, ISCN.

- les " $\pi$  accepteurs" : exemple : les dérivés aromatiques substitués par un halogène.

Au cours de notre étude, nous nous intéresserons aux complexes formés par les n donneurs (espèce ayant une paire d'électrons célibataires pouvant être transmise à l'orbitale  $\tau$  antiliante de l'halogène accepteur) avec l'iode, accepteur  $\tau$ .



où l'iode est donc l'accepteur type  $\tau$ .

D est le donneur type n dans notre étude (méthomyl ou thirame).

Les complexes ainsi obtenus sont instables au cours du temps. Ils existent en solution diluée en équilibre avec leurs composants.

### II-2-1-3-Molécules pouvant donner lieu à de tels complexes

Toute molécule sera considérée comme potentiellement donneur d'électrons si elle renferme dans sa formule de l'azote, du soufre ou des électrons  $\pi$ .

L'enchainement NCS possède un fort pouvoir de réaction avec l'iode pour former des complexes par transfert de charges (7).

Le thirame et le méthomyl possédant ce type de fonction, nous nous proposons d'examiner leur réactivité avec l'iode par spectroscopie.

## II-2-2-APPLICATION EN SPECTROSCOPIE ELECTRONIQUE

En général, les complexes moléculaires font apparaître dans le domaine du visible et de l'ultra-violet un spectre aux bandes larges et intenses dues aux transitions électroniques.

Le spectre du complexe peut être masqué soit :

- par des bandes d'absorption caractéristiques du donneur libre (pesticide) ou de l'accepteur libre (l'iode),
- soit par plusieurs bandes de transfert de charge correspondantes aux différents états excités du donneur  $D^+$  ou de l'accepteur  $A^-$ .

Par rapport à cela, le choix du solvant ne doit pas être hasardeux puisqu'en effet, pour un même corps, les maxima des pics d'absorption varient selon la nature des solvants utilisés.

Les exemples de la littérature nous montrent que l'étude spectrale a surtout été réalisée en lumière visible et ultra-violette ; la formation d'un complexe moléculaire entraînant des perturbations des spectres dans le domaine du visible et de l'U.V. principalement.

### II-2-2-1-Dans le visible (B.H.C.)

Le mélange au sein d'une même solution d'un donneur (thirame ou méthomyl) et d'un accepteur (iode) provoque un déplacement caractéristique de la bande d'absorption de l'halogène dont le maximum se situe à une longueur d'onde inférieure à celle de l'halogène seul.

Cette bande, communément nommée dans la littérature anglaise "Blue Shifted Band" ou "B.S.B." ou "bande de l'halogène complexé" ou "B.H.C." en français, peut être identifiée à l'halogène (iode) engagé dans la formation du complexe.

Ce déplacement de la bande est aussi fonction de la basicité du donneur. On peut noter toutefois que le déplacement de la B.H.C. dans le visible est d'autant plus important que le contact entre l'halogène et le donneur est étroit.

L'étude spectrale dans le visible est réalisée par l'enregistrement de spectres d'absorption d'une série de solutions contenant une concentration fixe de l'halogène et des concentrations croissantes de donneurs (thirame ou méthomy1).

On remarquera que la B.H.C. croit en intensité et que les courbes se coupent en un même point : le point isobestique.

### II-2-2-2-Dans l'U.V. -"B.T.C."

Lorsqu'on réalise un mélange de solutions de donneur et d'accepteur, il apparait dans la région proche de l'UV où les deux composés absorbent, une bande d'absorption d'intensité supérieure à la somme de celles de chacun des composants.

Cette bande de transfert de charge ou "B.T.C." est plus ou moins décalée vers les grandes longueurs d'onde et possède un maximum à une longueur d'onde caractéristique du complexe par transfert de charge.

Cependant, l'étude de cette nouvelle bande présente quelques difficultés puisque D et A libres absorbent souvent à des longueurs d'onde voisines de cette BTC.

Les complexes R-NCS-halogène possèdent une forte absorption généralement située entre 200 et 310 nm.

### II-2-3-STECHEIOMETRIE DES COMPLEXES

La stœchiométrie 1 : 1 des complexes est démontrée par la présence d'un seul point isobestique, par la linéarité parfaite des points expérimentaux sur les droites de régression linéaire. Ceci suffit à confirmer l'existence d'un seul complexe de stœchiométrie 1 : 1 (7).

## II-2-4-DETERMINATION DE $K_c$ et $\epsilon$

Les spectres électroniques des solutions de mélange D-A montrent une ou plusieurs bandes attribuées à un transfert de charge intermoléculaire.

L'intensité de ces bandes est utilisée pour déterminer les constantes de formation des complexes  $K_c$  et le coefficient d'extinction molaire du complexe  $\epsilon_o$ .

Dans le cas où la concentration en donneur est sensiblement égale à celle de l'accepteur, la méthode de calcul utilisée est une méthode dérivant de la méthode de LANG (33, 52).

On utilise l'équation suivante :

$$K_c = \frac{[C]}{([A_o] - [C])([D_o] - [C])} \quad (1)$$

$[A_o]$  et  $[D_o]$  : sont les concentrations initiales respectivement en accepteur (iode) et donneur (pesticide)

$[C]$  : concentration de complexe

$K_c$  : constante de formation du complexe.

La relation entre la concentration d'une substance en solution et sa densité optique est donnée par l'équation de BEER-LAMBERT.

$$D.O. = \epsilon.l [C]$$

$[C]$  : concentration de la substance en solution

$l$  : longueur de la cuve

$\epsilon$  : coefficient d'extinction molaire ( $\epsilon_c$ )

D.O. : densité optique de la solution ( $d_c$ )

Ici,  $l = 1$  cm, donc on a

$$[C] = \frac{d_c}{\epsilon_c}$$

Or, aux longueurs d'onde choisies, l'accepteur (iode) absorbe avec le complexe de façon négligeable. Ceci impose donc une correction de la densité optique lue.

$dc = ds - dal$

$dc$  : densité optique du complexe  
 $ds$  : densité optique de la solution  
 $dal$  : densité optique de l'accepteur libre.

Après réarrangement mathématique l'équation (1) devient :

$$\frac{[A_o] \times [D_o]}{dc} = \left[ [A_o] + [D_o] - \frac{dc}{\epsilon_c} \right] \frac{1}{\epsilon_c} + \frac{1}{k_c \epsilon_c} \quad (2)$$

$dc$  : densité optique du complexe  
 et  $\epsilon_c$  : coefficient d'extinction molaire du complexe.

La méthode consiste donc à étudier la fonction  $y : f(x)$  à plusieurs longueurs d'onde avec :

$$y = \frac{[A_o] + [D_o]}{dc} \quad \text{et} \quad x = [A_o] + [D_o] - \frac{dc}{\epsilon_c}$$

Les points ainsi calculés s'aligneront sur une droite de pente  $1/\epsilon_c$  et d'intercept  $1/k_c \cdot \epsilon_c$  (coefficient de corrélation  $r$  voisin de 1).

$$k_c = \frac{\text{pente}}{\text{intercept.}}$$

La résolution de l'équation (2) est réalisée sur ordinateur Apple IIC, grâce à un programme mis au point par le laboratoire de Monsieur le Professeur RABY.

## II-2-5-MATERIEL UTILISE

### II-2-5-1-Appareillage

Les spectres UV et visibles ont été obtenus avec un spectrophotomètre double faisceau PERKIN-ELMER UV-Vis 554, muni d'un porte-cuve thermostaté à effet Peltier avec affichage numérique des températures ( de 0° à +100°C) contrôlées à  $\pm 0,1$  °C près.

Les cuves utilisées sont en quartz, de parcours optique 1 cm.

### II-2-5-2-Les produits

\* L'iode utilisée est un produit ultrapur bisublimé MERCK dont la teneur maximale en impureté est de l'ordre de  $10^{-4}$  %.

\* le chloroforme (solvant utilisé) est un produit MERCK UVASOL pour spectroscopie.

\* le thirame est un produit UCB (PM : 240,44 g. mol<sup>-1</sup>)

\* le méthomyl (PM = 162,23 g.mol<sup>-1</sup>).

### II-2-5-3-la verrerie

Pour éviter toute interférence avec la formation de complexes, la verrerie doit être parfaitement exempte de toute trace d'humidité. Ainsi, pipettes, fioles et cuves sont lavées et rincées avec le solvant (CHCl<sub>3</sub>) et séchées par un courant d'azote.

## II-2-6-PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les solutions d'iode à des concentrations de l'ordre de  $10^{-4}$  M sont préparées ex-temporaneamente par gravimétrie.

Les différentes solutions de pesticide sont préparées à partir de solutions mères, elles-mêmes préparées par gravimétrie.

Le milieu réactionnel est directement réalisé dans les cuves en quartz du spectrophotomètre en pipetant à chaque fois 1,5 ml de la solution de pesticide dans un solvant donné et 1,5 ml de la solution de l'accepteur dans un même solvant et dont la concentration est fixée (10).

Le tracé de l'iode seul, pris comme référence est enregistré en premier (trait en pointillés). Puis, on réalise ceux des complexes en faisant varier la concentration du pesticide.

Enfin, l'étude thermodynamique nécessite des mesures à des températures différentes (15°, 20°, 25°C, ...) en faisant varier les longueurs d'onde. Les densités optiques correspondantes sont alors lues et notées.

## II-2-7-RESULTATS OBTENUS

### II-2-7-1-Le méthomyl

- . La concentration d'iode utilisée est  $[C] = 5,649 \cdot 10^{-4} M$
- . deux solutions de méthomyl dans le chloroforme ont été préparées à partir d'une solution mère

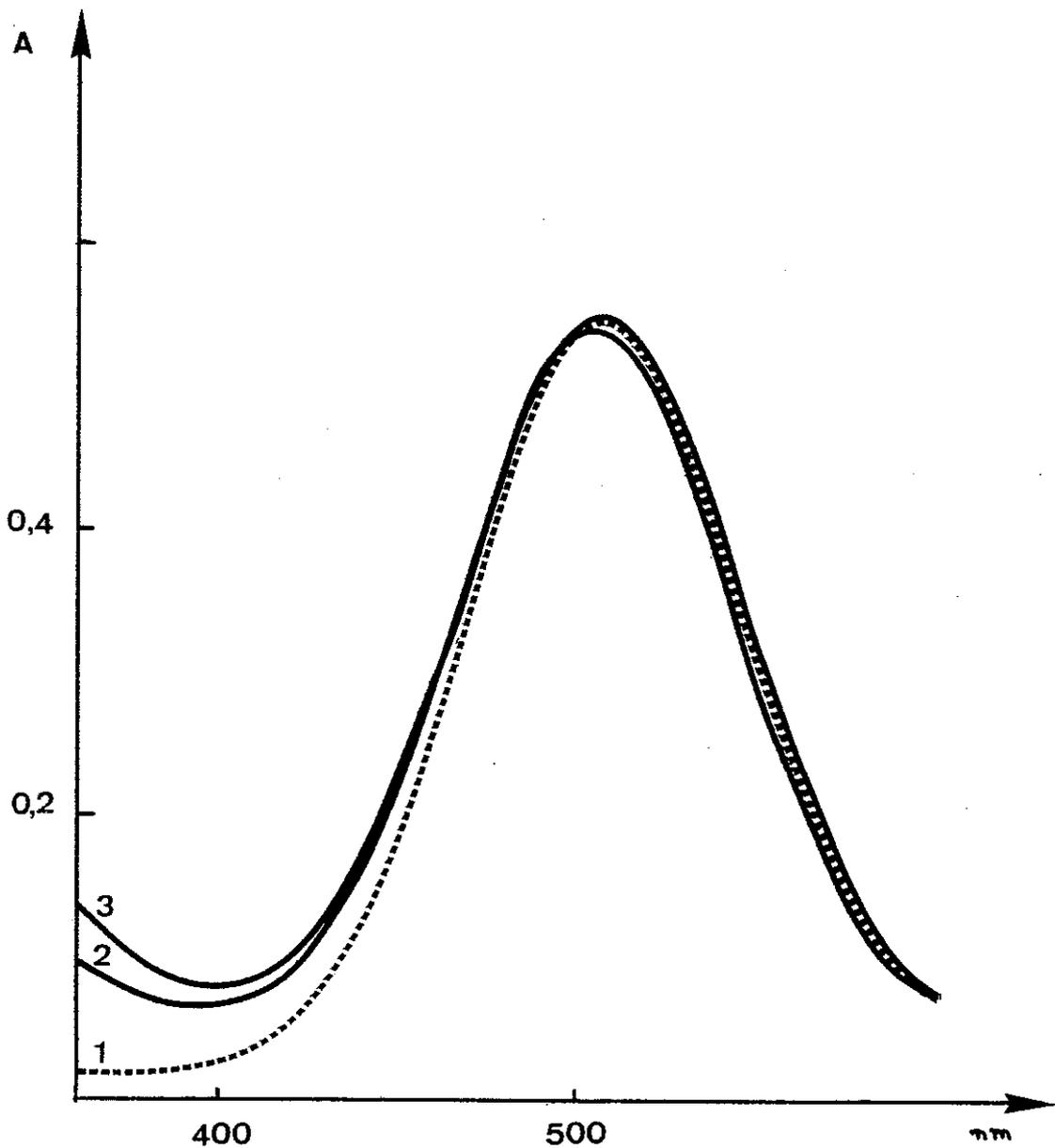
$$\begin{array}{ll} [C_1] = 0,124M & [C_1] \text{ et } [C_2] \text{ sont les concentrations de méthomyl} \\ [C_2] = 0,099M & \text{dans la cuve.} \end{array}$$

\* Dans le visible

**Figure 1 :** Spectre d'absorption en lumière visible du complexe méthomyl - I<sub>2</sub> dans CHCl<sub>3</sub> à 20°C.

A ces concentrations molaires, le spectre de complexation méthomyl-iode dans le chlorofome CHCl<sub>3</sub> montre qu'il n'y a pas formation de complexe par transfert de charge méthomyl-I<sub>2</sub>.

Cependant, il y a une légère consommation d'iode par le méthomyl mais dans des proportions insuffisantes pour déterminer, par les méthodes de calcul utilisées (équation de LANG) le pouvoir électrodonneur du méthomyl.



**Figure 1 :** Spectre d'absorption en lumière visible du complexe méthomyl-iode dans  $\text{CHCl}_3$  à  $20^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$ .

(1)- Spectre de  $\text{I}_2$  à  $5,649 \cdot 10^{-4}\text{M}$

Les concentrations de méthomyl dans  $\text{CHCl}_3$  sont :

(2)- 0,099 M

(3)- 0,124 M.

### \* Conclusion

Le méthomyl ne forme pas de complexe par transfert de charge avec l'iode. Il n'a pas de pouvoir électrodonneur.

### II-2-7-2-Le thirame

A 20°C, la concentration d'iode utilisée  $[C] = 5,511.10^{-4} \text{ M}$ .

5 solutions de thirame dans le chloroforme sont préparées à partir d'une solution mère. Les concentrations dans la cuve sont :

$$[C_1] = 4,84.10^{-3} \text{ M}$$

$$[C_2] = 3,87.10^{-3} \text{ M}$$

$$[C_3] = 2,90.10^{-3} \text{ M}$$

$$[C_4] = 1,93.10^{-3} \text{ M}$$

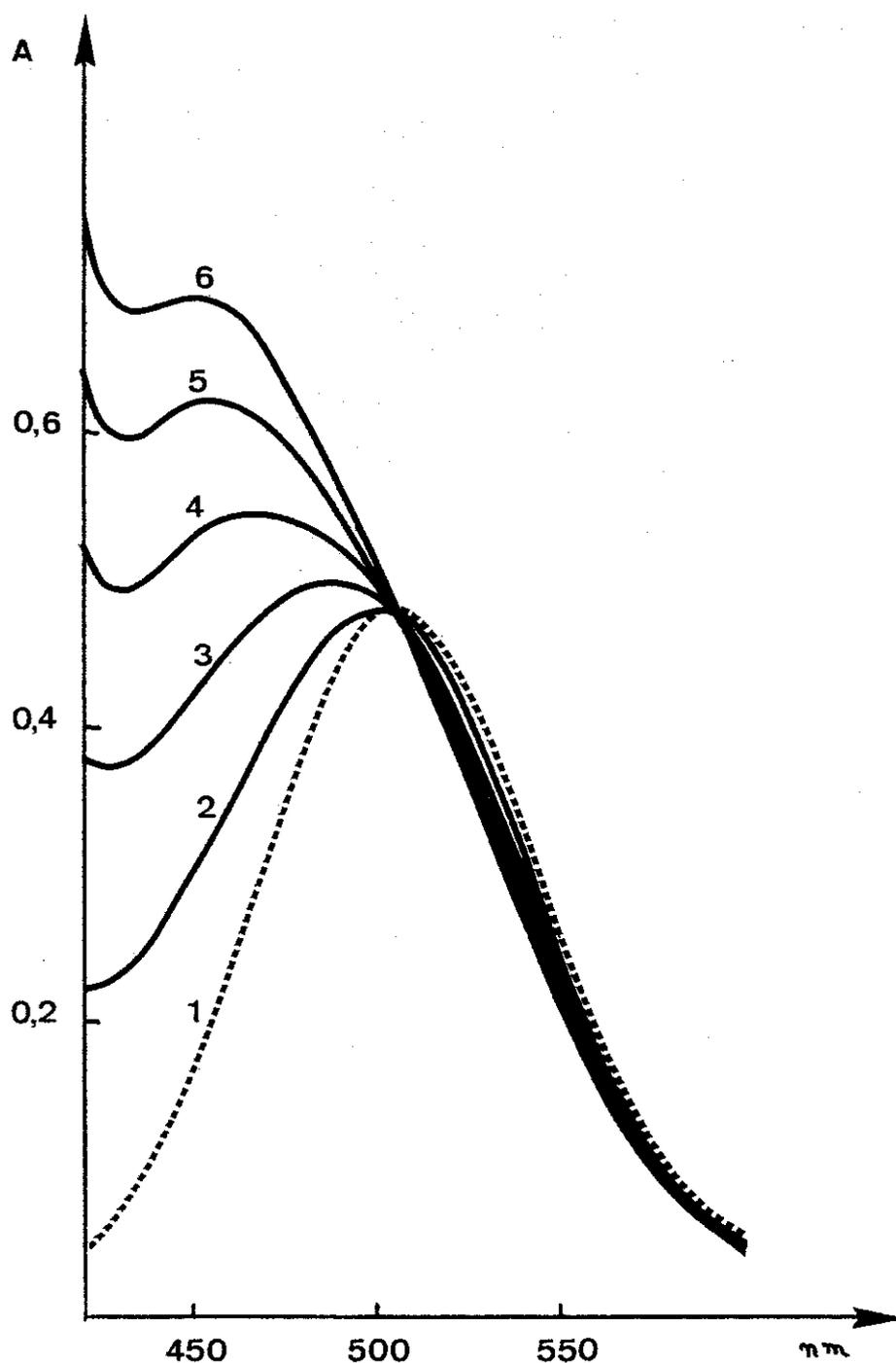
$$[C_5] = 9,69.10^{-4} \text{ M}$$

### \* Etude dans le visible

**Figure 2 :** Spectre d'absorption en lumière visible du complexe thirame- iode dans  $\text{CHCl}_3$  à 20°C.

Pour les différentes concentrations de thirame étudiées , on montre qu'il y a un déplacement de la bande de l'halogène complexé vers les basses longueurs d'onde. C'est l'effet hypsochrome. Cette bande se situe aux environs de 450 nm.

La présence d'un seul point isobestique à 520 nm, l'alignement parfait des droites de régression linéaire, le déplacement hypsochrome de la BHC semblent, pour cette étude dans la région du visible, en faveur de la formation d'un complexe de transfert de charge entre le thirame et l'iode.



**Figure 2 :** Spectre d'absorption en lumière visible du complexe thirame-iodine dans  $\text{CHCl}_3$  à  $20^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$ .

(1)- Spectre de  $\text{I}_2$  à  $5,511 \cdot 10^{-4}$  M

Les concentrations de thirame dans  $\text{CHCl}_3$  sont :

(2)-  $9,69 \cdot 10^{-4}$  M

(3)-  $4,93 \cdot 10^{-3}$  M

(4)-  $2,90 \cdot 10^{-3}$  M

(5)-  $3,87 \cdot 10^{-3}$  M

(6)-  $4,84 \cdot 10^{-3}$  M

\* Conclusion :

Le thirame possède un pouvoir électrodonneur.

$$K_c = 98,65 \pm 3,38 \text{ l.mol}^{-1}$$

$r = 0,999$  (coefficient de corrélation).

\* Etude dans l'UV

**Figure 3 :** Spectre U-V du complexe thirame - I<sub>2</sub> dans CHCl<sub>3</sub> à 20°C.

Pour cette étude, nous avons travaillé avec une concentration d'iode de l'ordre de 10<sup>-4</sup> M et une solution de thirame de l'ordre de 10<sup>-5</sup> M.

$$I_2 = 7,48 \cdot 10^{-4} \text{ M}$$

$$\text{thirame} = 8,73 \cdot 10^{-5} \text{ M.}$$

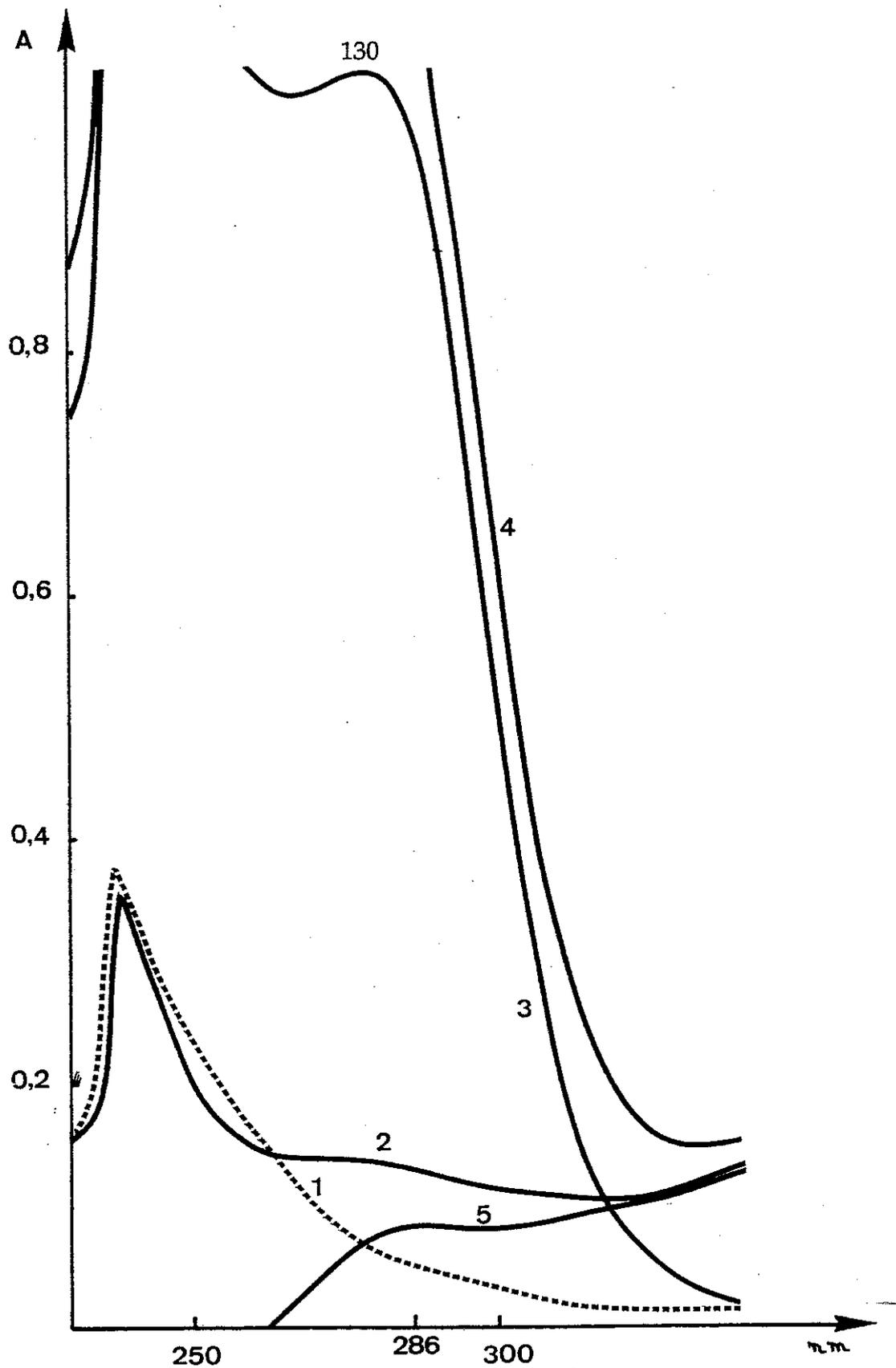
Le spectre U.V de la solution de complexe thirame-iode fait apparaître une nouvelle bande de transfert de charge BTC dont le maximum est repéré à 286 nm.

\* Conclusion

L'ensemble des résultats spectroscopiques obtenus confirme la formation d'un complexe de transfert de charge avec l'iode, de stœchiométrie 1 : 1.

La constante de formation K<sub>c</sub> du complexe thirame-I<sub>2</sub>, à 20°C, est de 98,65 ± 3,38 l.mol<sup>-1</sup>.

Il est donc possible que le thirame, lors d'un passage systémique perturbe la fonction thyroïdienne.



**Figure 3 :** Spectre d'absorption dans l'U.V du complexe thirame-iodé dans  $\text{CHCl}_3$  à  $20^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ).

(1)- Spectre de l'iode  $7,48 \cdot 10^{-4}$  M.  
 (2)- Spectre complexe contre donneur, ( thirame  $8,73 \cdot 10^{-5}$  M),  
 (3)- Spectre donneur contre solvant  
 (4)- Spectre complexe contre solvant  
 (5)- B.T.C.

## II-2-8-DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS

Le travail réalisé sur le thirame montre qu'il est susceptible de se comporter comme donneur vis à vis de l'iode moléculaire  $I_2$  et de former un complexe de transfert de charge de stœchiométrie 1-1.

La constante de formation du complexe iodé thirame- $I_2$  traduit une interaction sur la fonction thyroïdienne, relativement faible par rapport aux molécules antithyroïdiennes de référence.

Or, d'après le tableau page suivante, une molécule donnée semble donc posséder une activité antithyroïdienne dès que sa constante de complexe iodé  $K_c$  atteint la valeur de  $100 \text{ l.mol}^{-1}$ .

Le thirame ayant un  $K_c$  voisin de  $100 \text{ l.mol}^{-1}$ , son action antithyroïdienne est jugée minimale lors d'un passage systémique.

Par ailleurs, l'étude enzymatique a prouvé que le thirame avait une activité antithyroïdienne dans un rapport d'environ 4 fois supérieur à celle du MMI.

Quant au méthomyl, la détermination du  $K_c$  n'a pu être réalisée. Cependant, il possède dans son squelette chimique, l'enchaînement NCS et une activité antithyroïdienne expérimentale a pu être démontrée par son action inhibitrice sur la lactopéroxydase. Son pouvoir inhibiteur sur la LPO est 4,8 fois plus fort que le MMI.

Tableau des valeurs de constantes de complexe iodé  $K_c$   
obtenues pour quelques molécules M classées par ordre croissant  
d'activité antithyroïdienne relative correspondante.

	$K_c$ pour les complexes $MI_2$ à 20° C ( $l \cdot mole^{-1}$ )	Activité antithyroïdienne relative
Méthyl-thiocyanate	0,34	-
Thiazole	10	-
Méthyl-4 thiazole	22	-
Clométhiazole	25	-
Cloprothiazole	31	-
Tolnaftate	55	-
Thiocyanate de potassium	98	++
Disulfirame	297	++
N-méthyl-imidazole	426	+++
Chlorproéthazine	2507	+++
Mercapto-2 thiazoline	2527	+++
Chlorpromazine	3169	+++
Prométhazine	4259	+++
Mercapto-2 méthyl-1 imidazole	23194	++++

## CONCLUSION GENERALE

Actuellement où l'on assiste à une recrudescence de pathologies de la glande thyroïde et à l'heure où l'opinion publique est sensibilisée plus que jamais aux problèmes de pollution de l'environnement, il nous a paru intéressant de rechercher, parmi les pesticides qui ont une action reconnue sur le métabolisme thyroïdien, les molécules qui possédaient l'enchaînement original azote-carbone-soufre.

Nous avons sélectionné deux molécules pour notre étude expérimentale :

- le méthomyl, un carbamate d'oxime (insecticide),
- le thirame, un N,N-diméthylthiocarbamate (fongicide).

Expérimentalement, par l'étude de leur comportement sur la thyroéperoxydase et de leur capacité à former ou non un complexe de transfert de charge avec l'iode, nous avons voulu évaluer leur pouvoir antithyroïdien par rapport aux molécules de référence.

Les résultats ont prouvé l'activité antithyroïdienne des deux molécules par inhibition enzymatique ; en revanche seul le thirame montre un pouvoir électrodonneur quantifié par son  $K_c = 98,65 \pm 3,38 \text{ l.mol}^{-1}$  à  $20^\circ \pm 0,1^\circ \text{ C}$  dans  $\text{CHCl}_3$ . Ce dernier est donc capable d'interférer avec l'hormonogénèse thyroïdienne.

Ce travail, qui reste très modeste, a néanmoins le mérite d'attirer l'attention sur tout l'arsenal des molécules pesticides utilisées par l'agriculture moderne présentant une structure apte à se révéler dangereuse pour la fonction thyroïdienne.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- ALBERT (A)  
Selective toxicity. The physical chemical basis of therapy.  
Sixth edition, 1979, 220-224.
- 2- ALDRIGE (W.N.)  
Chemical structure and toxicity of pesticides  
Toxicology of pesticides. Interim document n° 9.  
World Health Organization / Association of European Operational  
Research Societies , Copenhagen, 1982, 21.
- 3- ALDRIGE (W.H.), MAGOS (L)  
Carbamates, thiocarbamates et dithiocarbamates.  
Commission of European Communities, Luxembourg, 1978.
- 4- BAILLIE (A.C.)  
The Chemistry of Insect Control. The Royal society of chemistry.  
Ed N.F. Jones, 1985, 1.
- 5- BOMIPSKA (T), WINIARSKA (A)  
The light of intoxication with BAYGON<sup>®</sup> insecticide in Toxicology of  
carbamate. Pol.Tyg.Leck.,1972,27; 1448
- 6- Bouillie Bordelaise, comptes rendus commémoratifs de la B.B.  
BCPC pub., 2A Kiddermister Road. Croydon CRO ZUE (U.F.).  
Vol. 1 et 2, 1985.
- 7- BUXERAUD (J)  
Complexation par transfert de charge d'isothiocyanates et de molécules  
possédant l'enchaînement NCS avec les halogènes. Application au  
mécanisme d'action des ATS.  
Thèse de doctorat ès Sciences Pharm., Limoges, 1978.
- 8- Carbamate Pesticides, a general introduction  
Environnement Health Criteria 64.  
World Health Organization, Geneve, 1986.

- 9- CHERPAK (U.V.), BEZUGLYY (V.P.), KASKEVICH (L.M.)  
Sanitary and hygienic characteristics of working with tetramethylthiuramdisulfide (TMDT).  
Vrach. Delo. 1971, 10, 136-139.
- 10- COMBY (F), LAGORCE (J.F.), FATIMI (J), BUXERAUD (J), RABY (C)  
Action antithyroïdienne iatrogène de médicaments antibactériens et antiparasitaires utilisés en thérapeutique vétérinaire.  
Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1993, 132, 40-52.
- 11- COMER (S.W.), STAFF (D.C.), ARMSTRONG (I.F.), WOLF (H.R.)  
Exposure of workers to carbaryl.  
Bull. Env. Contam. Toxicol. 1975, 13, 385.
- 12- COPPLESTONE (J)  
The development of the WHO recommended classification of pesticide by hazard.  
Bull. 1988, OMS, 66, 545-551.
- 13- DALVI (R.R.), DEORAS (D.P.)  
Metabolism of dithiocarbamate fungicide thiram to carbon disulfide in rat and its hepatotoxic implications.  
Act. Pharmacol. Toxicol. 1986, 58, 38-42.
- 14- DEWAR (M.J.S.)  
The mechanism of Benzidine-type rearrangements and the role of  $\pi$ -electrons in organic chemistry.  
J. Chem. Soc., 1946, 406-408.
- 15- DORMAL (S)  
Les risques d'intoxication chronique inhérents à l'usage des produits phytosanitaires en agriculture.  
Journ. Pharm. Belg., 1956, n° sept-oct, 426-468.
- 16- DYADICHEVA (T.V.)  
Functional condition of the thyroid and of the adrenal cortex in chronic treatment with carbamate pesticides.  
Vrach. Delo., 1971, 2, 120-123.

- 17- ENDO (A), KAKIKI (K), MISATO T)  
J. Bacteriol, 1970, 104, p. 189.
  
- 18- FAO/WHO  
Pesticide Residues in Food, FAO Plant Production and Protection Paper  
n° 37.  
Food and Agriculture Organization, Rome, 1982.
  
- 19- FAO/WHO  
Pesticide Residues in Food, FAO Plant Protection and Protection Paper  
n° 56.  
Food and Agriculture Organization, Rome, 1984.
  
- 20- FATIMI (J), LAGORCE (J-F.), CHABERNAUD (M-L), COMBY (F),  
BUXERAUD (J), RABY (C)  
Relation structure-activité des dérivés du 1,4,5-trialkyl-2-thioimidazole  
vis-à-vis de l'activité biologique de la thyroperoxydase.  
Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1993, 132, 53-64.
  
- 21- FAVRET-SAADA (J), CONTRERAS (J)  
Corps pour Corps: enquête sur la sorcellerie dans le bocage.  
Ed. Gallimard, 1981.
  
- 22- FOURNIE (E), BONDERT (J)  
Importance sociale de l'utilisation des produits antiparasitaires à usage  
agricole dans les produits antiparasitaires à usage agricole, conditions  
d'utilisation et toxicologie.  
Paris, 1983, Ed. Techniques de Documentations, 57.
  
- 23- FOURNIE (Josette)  
Présentation des produits phytosanitaires dans Chimie des pesticides.  
Nantes, Ed. Cultures et Techniques, 1988, 3 à 22.
  
- 24- FELDAMAN (R.J.), MAINBACH (H.I.)  
Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man.  
Toxicol. Appl. Pharm., 1974, 28, 126.
  
- 25- GELIN (B.B.), KARPLUS (M).  
J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6996.

- 26- HAYES  
Chemical Handbook on Economic Poisons,  
U.S. Department Health, Education and Welfare, Atlanta, 1963.
- 27- HOLAN (G), SMITH (D.R.)  
Experientia.  
1986, 42, 558.
- 28- HOLLINGSHAUSS (J.G.)  
Pestic. Biochim. Physiol.  
1987, 27, 61.
- 29- ISHIKAWA (M), SHUTO (Y), WATANASE (H)  
Agric. Biol. Chem., 1986, 50, 1863.
- 30- ISRAELI (R), SCULSKY (M), TIBERIN (P)  
Acute central nervous system changes due to intoxication by Manzidan®  
(a combined dithiocarbamate of maneb and zineb).  
Arch. Toxicol., Suppl. 6, 1983, 238.
- 31- ISRAELI (R), SCULSKY (M), TIBERIN (P)  
Acute intoxication due to exposure to maneb and zineb.  
A case with behavioral and central nervous system changes, Sanc. J. Work.  
Environ. Health, 1983, 9, 47.
- 32- JACKSON (R.J.), STATTON (S.W.), GOLDMAN (L.K.), SMITH (D.F.),  
POND (E.M.), EPSTEIN (D), NEUTRE (R.R.), KELTER (A), KIZER (K.W.)  
Aldicarb food poisoning from contaminated melons, California.  
M.M.W.R., 1986, 35, 16, 258.
- 33- JAMBUT-ABBIL (A-C), BUXERAUD (J), MGESCH (C), LAGORCE (J-F),  
RABY (C)  
Spectroscopy analysis of iodinated molecular complexes of N-methyl-  
imidazole and other imidazole and imidazole derivated of  
pharmacological importance.  
Heterocycles, 1986, 24, 1955-1961.
- 34- JENNINGS (K.R.), BROWN (D.G.), WRIGHT (D.P.)  
Experientia, 1986, 42, 611.

- 35- KASKEVIC (L)  
Pathology of internal organ in persons working with TMTD.  
Cig. Primen. Toksikol. Pestits. Klin.Otravlinii, 1973,432.
- 36- KLIMISH (H)  
The inhalation hazard test : Principle and method.  
Arch. Toxicol., 1988, 61, 411-416.
- 37- KRASNUJUK (E.M.), LUBJANOVA (I.P.)  
Occupational diseases in Agricultural workers.  
E.P., Eds/, Zdorovje, Kiev, 1983.
- 38- LAGORCE (J-F)  
Synthèse et évaluation pharmacologique des dérivés du triazole et de la triazoline. Activité antithyroïdienne, activité anti-inflammatoire, activité antiagrégante plaquettaire.  
Thèse pour le doctorat ès Sciences Pharm., Limoges, 1989.
- 39- LAGORCE (J-F), COMBY (F), BUXERAUD (J), RABY (C)  
Synthèse et activité antithyroïdienne des dérivés du triazole  
Eur. J. Med. Chem., 1992, 27, 359-368.
- 40- LARIONOV (V)  
Investigation of the morphological content in blood in subjects exposed  
- to TMTD.  
Gig. Primen. Toksikol. Pestits. Klin. Ultravelnii, 1973, 388.
- 41- LEE (C.C.), RUSSEL (J.K.), MINOR (J.L.)  
Oral toxicity of ferric dimethylthiocarbamate (ferbam) and tetramethyl  
thiuram disulfide (thiram) in rodents.  
J.Toxicol. Environ. Health, 1978, 4, 93-106.
- 42- LISI (P), CARAFFINI (S)  
Pellagroid dermatitis from mancozeb with vitiligo.  
Contact. Derm., 1985, 13, 124.
- 43- MAEDA (T), ABE (H), KAKIKI (K), MISATO (T)  
Agric. Biol. Chem., 1970, 34, 700.

- 44- MAILLET (J)  
Les herbicides : leur action sur le métabolisme de l'iode.  
Thèse Pharm., Limoges, 1987, 180 p.
- 45- Mara, le regard du lion.  
Film de B. SURUGUE. OMS, 1211, Genève, 27.
- 46- MELNIKOV (N.N.)  
Chemistry of pesticides, in Residue Reviews, Vol. 36.  
GUNTHER (F.A.), GUNTHER (J.D.)  
Ed. Springer-Verlag, New-York, 1971, Chap. XVI.
- 47- MONTEGUT (J)  
La levée des mauvaises herbes.  
Cultivar, 1980, 2, 125, 19-22.
- 48- MONTEGUT (J)  
Que sont les mauvaises herbes de cultures.  
Librairie agricole de "la maison rustique". 1934, 3è éd.
- 49- MORIYA (M), KATO (K), SHIRASU (Y), KADA (T)  
Mutagenicity screening of pesticides in microbial systems.  
Mutagenicity of dimethyldithiocarbamates and related fungicides.  
Mutat. Res., 1978, 54, 221.
- 50- MORSE (D.L.), BAKER (E.I.)  
Toxicity in a pesticide manufacturing plant.  
Clin. Toxicol., 1979, 15, 13.
- 51- MORTENSEN (M.L.)  
Pediatric Clinics of North America.  
1986, 33, 421.
- 52- MOULARD-RAVOISIER (T)  
Influence des médicaments à fort pouvoir électrodonneur sur les systèmes oxydasiques et peroxydasiques. Conséquences sur l'hormonogénèse thyroïdienne et sur la synthèse des prostaglandines.  
Thèse Doctorat ès Sc.Pharm., Limoges, 1990.

- 53- MULLIKEN (R.S.)  
Molecular compounds and their spectra.  
J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 811-824.
- 54- PEDRO (A), LEHMAN (F)  
Receptors and Recognition, série A. n° 5.  
Ed. P. Cuiva casa M.F Greave, Chapman and Hall., 1978 ,p.3
- 55- RABATE (E)  
La destruction des mauvaises herbes.  
Librairie agricole de "la maison rustique", 1934, 3è ed.
- 56- RABY (C), LAGORCE (J-F), JAMBUT-ABSIL (A.C.), BUXERAUD (J),  
CATANZANO (G)  
The mecanism of action of synthetic antithyroid drug : iodine  
complexation during oxidation of iodide.  
Endocrinology, 1990, 126 (3), 1683-1691.
- 57- RAPPE (André)  
Classification et mécanisme d'action dans Pesticides et santé.  
Bruxelles, Ed. par L'Association Pharm. Belge, 1992, 23-24.
- 58- Recueil des normes d'agropharmacie, AFNOR, Division "Chimie, eau,  
techniques, forêts".  
Tour Europe, Paris, 1983.
- 59- REICH (G.H.), WELKE (J.O.)  
Death due to a pesticide.  
New. Engl. J. Med., 1966, 247, 1432.
- 60- REINE (E), SKRINJARIC'SPOLJAR (M)  
Hydrolysis of some monométhylcarbamates in human.  
Croat. Chem. Acta, 1968, 48, 87.
- 61- SAKAI (K), MATSUMURA (F)  
Degradation of certain organophosphate and carbamate insecticides by  
human brain esterases.  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 19, 660.

- 62- SCHUBEL (F), LINSS (G)  
Respiratory allergy caused by zineb 80.  
Dtsch. Gesundheitswes, 1971, 26, 1187.
- 63- SIMEON (V), REINER (E)  
Comparison between inhibition of acetyl-cholinesterase and  
cholinesterase by some N-méthyl and N.N-dimethyl carbamates.  
Arch. Hig. Rada. Toxicol., 1973, 24, 199.
- 64- Situation des enfants dans le Monde, Rapports de l'UNICEF.  
1984 et 1985, publiés par Aubier-Montaignes.
- 65- TRAVROG (A), DORRI (M.L.), LAMAS (L)  
Comparison of lactoperoxidase and thyroïd peroxydase catalysed  
iodination. Endocrinology, 1974, 94, 1286-1294.
- 66- TOBIN (J)  
Carbofuran : A new carbamate insecticide.  
J. occ. Med., 1970, 12, 1-16.
- 67- VANDEKAR (M)  
Observations on the toxicity of carbaryl, folithion and 3-isopropylphenyl  
N-méthylcarbamate in a village scale trial in Southern Nigeria.  
WHO. Bull. N° 33, World Health Organization, Geneva, 1965, 107.
- 68- VANDEKAR (M), HEDAYAT (S), PLESTINA (R), AHMADY (G)  
A study of the safety of O-isopropoxyphenol methylcarbamate in an  
operational field trial in Iran.  
WHO. Bull. N° 38, World Health Organization, Geneva, 1968.
- 69- VANDEKAR (M), PLESTINA (R), WILHEM (K)  
Toxicity of carbamates for mammals.  
WHO. Bull. N° 44, World Health Organization, Geneva, 1971, 241.
- 70- VASILOS (A.F.), ANISIMOVA (L.A.), TODOROVA (E.A.),  
DINITRIENKO (V.D.)  
The reproductive function of rats in acute and chronic intoxication with  
thiram.  
Gig. Sanit., 1991, 43, 37-40.

- 71- WILLS (J.H.), JAMESON (E), COULSION (F)  
Effects of local dose of carbaryl on man.  
Clin. Toxicol., 1968, 1 (3), 265.
- 72- WILTSE (J)  
Chemical defoliation of Michigan field Beans.  
Down to Earth, 1956, II, 4, 12-13.
- 73- WYROBEK (A), WATCHMAKER (G), GORDON (L), WONG (K),  
MOOVE (D), WHORTON (D)  
Sperm shape abnormalitis in carbaryl exposed employers.  
Environ. Health. Perspect., 1981, 40, 255.

## OUVRAGES CONSULTÉS

DONALD J. ECOBICHON, ROBERT M. JOX

Pesticides and Neurological diseases.

1994. by CRC press for library of Congress.

FAO/WHO

Pesticide residues in food 1991.

Evaluations 1991. Part. I Residues.

Rome, 1991.

FOURNIER (Josette)

Chimie des pesticides.

Nantes, Ed. Techniques et Documentations. 1983.

FOURNIER (D), BONDERT (J)

Les produits antiparasitaires à usage agricole.

Paris. Ed. Techniques et Documentations. 1983.

Handboock of Pesticide Toxicology.

Ed. Wayland J. Hayes, Jr ; Edward. R. Laws, Jr.

Index Phytosanitaire 1992.

Ed Association de Coordination technique agricole.

28è édition. Paris. 1992.

KALOYANOVA (F.P.), EL BATAVI (M.A)

Human Toxicology of pesticides.

Boca Raton (Florida). Library of Congress. 1991.

RAPPE (André)

Pesticides et santé.

Bruxelles, Ed. par L'Association Pharmaceutique Belge, 1992.

The effects of Pesticides on Human Health.

Advances in Modern Environmental Toxicology. Vol. XVIII.

Keystone, Ed. Library of Congress.

## TABLE DES MATIERES

PLAN.....	9
INTRODUCTION.....	14
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES PESTICIDES.....</b>	<b>17</b>
I-HISTORIQUE.....	17
I-1-RAPPELS HISTORIQUES.....	17
I-2-CHRONOLOGIE D'APPARITION DES PESTICIDES .....	22
II-DEFINITIONS DES PESTICIDES.....	23
II-1-LES SUBSTANCES ACTIVES .....	25
II-1-1-LES INSECTICIDES.....	25
II-1-2-LES FONGICIDES.....	26
II-1-3-LES HERBICIDES.....	27
II-1-4-LES RODENTICIDES.....	28
II-1-5-LES MOLLUSCICIDES HELICIDES.....	28
II-1-6-LES NEMATOCIDES.....	28
II-1-7-LES CORVICIDES.....	29
II-2-LES ADJUVANTS.....	29
II-2-1-LES MOUILLANTS.....	29
II-2-2-LES ADHESIFS.....	29
II-2-3-LES DISPERSANTS ET EMULSIFIANTS.....	29
II-2-4-LES STABILISANTS.....	30
II-2-5-LES SYNERGIDES.....	30
II-2-6-LES ANTICORPS.....	30
II-2-7-LES EMETIFS OU VOMITIFS.....	30
II-2-8-LES SEQUESTRANTS.....	30
II-2-9-LES DILUANTS.....	30
III- PRINCIPAUX ENNEMIS DES CULTURES.....	31
III-1-LES PARASITES ANIMAUX .....	31
III-2-PARASITES VEGETAUX OU MAUVAISES HERBES OUADVENTICES .....	33
III-3-LES PARASITES PROTISTES.....	36

IV- CLASSIFICATION DES PESTICIDES .....	38
IV-1-CLASSIFICATION PAR RAPPORT A LEUR ACTIVITE BIOCIDES .....	38
IV-1-1-LES INSECTICIDES .....	38
IV-1-2-LES FONGICIDES.....	40
IV-1-3-LES HERBICIDES .....	41
IV-1-4-LES PESTICIDES DIVERS .....	42
IV-2-CLASSIFICATION CHIMIQUE.....	43
IV-2-1-PRODUITS INORGANIQUES.....	44
IV-2-2-PRODUITS ORGANIQUES.....	44
IV-2-2-1 LES CARBAMATES .....	45
a-Le carbamates dérivés de l'acide carbamique.....	45
b-Le carbamates dérivés de l'acide thiocarbamique .....	46
c-Dérivés de l'acide dithiocarbamique.....	46
IV-2-2-2 LES ORGANOCHLORES .....	48
IV-2-2-3-LES ORGANOPHOSPHORES .....	48
IV-2-2-4 LES ORGANOSTANNIQUES.....	49
IV-2-2-5-LES PHENOLS NITRES - NITROPHENOLS.....	49
IV-2-2-6-LES PHYTOHORMONES.....	49
a-Dérivé de l'acide phénoxy-2 éthanoïque.....	50
b-Dérivé de l'acide phénoxy-2 propanoïque .....	50
c-Dérivé de l'acide phénoxy-2 butanoïque.....	50
d-Autres acides.....	50
e-Dérivé du phénoxy-2 éthanol.....	50
IV-2-2-7-LES PYRETHRINOÏDES DE SYNTHÈSE .....	51
IV-2-2-8-LES BIPYRIDILIUMS.....	51
IV-2-2-9-LES SULFONYLUREES.....	52
IV-2-2-10-LES ACYLUREES.....	52
IV-2-2-11-LES MEDIATEURS CHIMIQUES .....	52
IV-2-2-12-LES DERIVES TRIAZOLES.....	54
V-TOXICITE DES PESTICIDES.....	55
V-1-PARAMETRES D'EVALUATION DE LA TOXICITE DES PESTICIDES.....	55
V-1-1-DOSE LETALE DL50 .....	55
V-1-2-CONCENTRATION LETALE 50, CL 50.....	56
V-2-DIFFERENTS TYPES DE TOXICITE.....	61
V-2-1-TOXICITE AIGUE .....	61
V-2-2-TOXICITE SUBCHRONIQUE.....	62
V-2-3-TOXICITE CHRONIQUE .....	62

V-3-FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LA TOXICITE .....	64
VI-RESIDUS - DOSE JOURNALIERE ACCEPTABLE DJA.....	65
VII-REGLEMENTATION .....	70
VIII-MODE D'ACTION TOXIQUE .....	72
VIII-1-ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX.....	73
VIII-1-1-PERTURBATION DE LA CONDUCTION DE L'INFLUX NERVEUX .....	72
VIII-1-2-ACTION AU NIVEAU DE LA TRANSMISSION ET INHIBITION DE LA CHOLINESTERASE.....	73
VIII-1-3-ACTION AU NIVEAU DE LA TRANSMISSION ET QUI ONT POUR CIBLE LA MONO-AMINE OXYDASE.....	74
VIII-1-4-CEUX QUI PRENNENT LA PLACE DU NEUROTRANSMETTEUR.....	74
VIII-2-ACTION SUR LA CHITINE ET REGULATEUR DE CROISSANCE.....	76
VIII-3-LES MEDIATEURS CHIMIQUES.....	76
VIII-4-PRODUITS ACTIFS AU NIVEAU DE LA GLYCOLYSE OU DE LA CHAINE DES TRANSPORTEURS D'ELECTRONS.....	77
VIII-4-1-PRODUITS ACTIFS AU NIVEAU DU CYCLE DE KREBS .....	77
VIII-4-2-PRODUITS ACTIFS SUR LA CHAINE DE TRANSPORTEURS D'ELECTRONS.....	78
VIII-5-ACTION SUR LES PROTEINES.....	78
VIII-5-1-SUR LES PROTEINES DE LA COAGULATION.....	78
VIII-5-2-SUR LE GROUPEMENT -SH DES PROTEINES SOUFREES.....	78
VIII-6-ACTION SUR LE METABOLISME HYDROELECTRIQUE.....	78
 DEUXIEME PARTIE - LES PESTICIDES CARBAMATES .....	80
 A-LES ESTERS DE L'ACIDE CARBAMIQUE .....	80
 I-STRUCTURE .....	80
 II-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.....	82
 III-EMPLOIS .....	83

IV-METABOLISME.....	83
V-MECANISME D'ACTION.....	84
VI-EFFETS SUR L'HOMME.....	86
VI-1-INTOXICATIONS AIGUËS.....	87
VI-2-LES ETUDES SUR LES VOLONTAIRES.....	87
VI-3-TOXICITE CHRONIQUE.....	89
VI-3-1-TOXICITE CHRONIQUE A COURT TERME.....	89
VI-3-2-TOXICITE CHRONIQUE A LONG TERME.....	90
VI-4-INDICATEURS BIOLOGIQUES ET CLINIQUES DE L'INTOXICATION.....	91
VI-5-TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AUX CARBAMATES.....	91
VII-PERSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT.....	92
<i>B-LES DITHIOCARBAMATES.....</i>	<i>93</i>
I-STRUCTURE.....	93
II-PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES.....	94
III-EMPLOIS.....	94
IV-METABOLISME.....	94
V-MECANISME D'ACTION.....	95
VI-LES EFFETS SUR L'HOMME.....	95
VI-1-INTOXICATION AIGUË.....	95
VI-2-EXPOSITION CHRONIQUE.....	96
VI-2-1-PEAU, MUQUEUSE ET VOIES RESPIRATOIRES.....	96
VI-2-2-LE FOIE.....	96
VI-2-3-LES FONCTIONS ENDOCRINES.....	97
VI-2-4-CANCEROGENESE ET TERATOGENESE.....	97
VI-2-5-SURVEILLANCE DES SUJETS EXPOSES.....	97

VII-TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AUX DITHIOCARBAMATES .....	98
VIII-PERSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT.....	98
<i>C-LE METHOMYL</i> .....	99
I-STRUCTURE CHIMIQUE.....	99
II-PREPARATION.....	99
III-FORMULATIONS ET EMPLOIS.....	99
III-1-EMPLOIS.....	99
III-2-FORMULATIONS .....	100
III-3-CONDITIONS D'EMPLOI.....	100
IV-TENEUR MAXIMALE EN RESIDU, DJA ET DL50 .....	100
V-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES .....	100
VI-LES EFFETS SUR L'HOMME .....	101
VII-METABOLISME.....	101
VIII-EFFETS BIOCHIMIQUES.....	102
IX-EFFETS SUR LES ORGANES ET TISSUS.....	102
X-EFFETS SUR LA REPRODUCTION.....	102
<i>C-LE THIRAME</i> .....	103
I-STRUCTURE CHIMIQUE.....	103
II-PREPARATION.....	103
III-FORMULATIONS ET EMPLOIS.....	103
III-1-EMPLOIS.....	103
III-2-FORMULATIONS .....	104

III-3-CONDITIONS D'EMPLOI.....	104
IV-LES PRINCIPALES SPECIALITES COMMERCIALES.....	104
IV-1-PRINCIPALES ASSOCIATIONS ET NOMS COMMERCIAUX .....	104
IV-2-NOMS COMMERCIAUX DU THIRAME .....	105
V-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES .....	105
VI-TOXICITE, DJA, DL 50.....	105
VII-METABOLISME.....	106
VIII-EFFETS BIOCHIMIQUES.....	106
IX-EFFETS SUR LES ORGANES ET TISSUS.....	106
X-EFFETS SUR LA REPRODUCTION .....	106
<b>TROISIEME PARTIE - ETUDE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>109</b>
I-GENERALITES .....	109
I-1-PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE .....	109
I-1-1-STRUCTURE HISTOLOGIQUE .....	110
I-1-2-HORMONOLOGIE .....	111
I-1-2-1-Captation et concentration des iodures circulants par la glande.....	111
I-1-2-2-Synthèse de la thyroglobuline.....	112
I-1-2-3-Oxydation des iodures.....	112
I-1-2-4-Iodation de la thyroglobuline - Formation des monoiodyrosils et diodyrosils.....	113
I-1-2-5-Couplage des iodyrosines - Formation des iodyronines .....	113
I-1-2-6-Libération des hormones thyroïdiennes .....	114
I-1-2-7-Destinée des hormones thyroïdiennes .....	114
I-2-METHODES D'ETUDES.....	115
I-2-1-INHIBITION ENZYMATIQUE DE LA TPO PAR LES ATS.....	115
I-2-2-LA COMPLEXATION.....	116

II-ETUDE EXPERIMENTALE.....	116
II-1-L'INHIBITION ENZYMATIQUE.....	116
II-1-1-LES PRODUITS.....	116
II-1-2-APPAREILLAGE.....	117
II-1-3-PROTOCOLE OPERATOIRE.....	117
II-1-4-RESULTATS .....	118
II-1-5-DISCUSSION.....	118
II-2-COMPLEXATION.....	119
II-2-1-RAPPEL DES STRUCTURES MENANT A UNE COMPLEXATION.....	119
II-2-1-1-Complexes moléculaires	
définitions .....	119
II-2-1-2-Les donneurs et les accepteurs .....	119
II-2-1-3-Molécules pouvant donner lieu à de tels complexes.....	120
II-2-2-APPLICATION EN SPECTROSCOPIE ELECTRONIQUE .....	121
II-2-2-1-Dans le visible.....	121
II-2-2-2-Dans l'ultra-violet.....	122
II-2-3-STECHEIOMETRIE DES COMPLEXES.....	122
II-2-4-DETERMINATION DE $K_c$ et $\epsilon$ .....	123
II-2-5-MATERIEL UTILISE.....	125
II-2-5-1-Appareillage.....	125
II-2-5-2-Les produits.....	125
II-2-5-3-la verrerie.....	125
II-2-6-PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....	125
II-2-7-RESULTATS OBTENUS.....	126
II-2-7-1-Le méthomyl .....	126
* Dans le visible.....	126
* Conclusion .....	128
II-2-7-2-Le thirame.....	128
* Etude dans le visible.....	128
* Etude dans l'UV .....	130
* Conclusion .....	132
II-2-8-DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS.....	132
CONCLUSION GENERALE.....	134
BIBLIOGRAPHIE .....	135



---

BONNAL (Florence). — Méthomyl et Thirame : Influence de deux pesticides à pouvoir électrodonneur sur l'iode et sur les systèmes peroxydasiques. Conséquences sur l'hormonogénèse thyroïdienne. — 150 f.; ill.; tabl.; 30 cm. (Thèse : Pharm.; Limoges; 1994).

---

**RESUME :**

Après un rappel sur les pesticides, nous avons fait dans une deuxième partie l'étude bibliographique des effets sur l'homme de quelques molécules carbamates et dithiocarbamates couramment utilisées en agriculture. Parmi ces deux classes, nous avons respectivement sélectionné le METHOMYL et le THIRAME dont les molécules renferment l'enchaînement original NCS responsable d'une activité antithyroïdienne. Nous avons évalué leur pouvoir antithyroïdien expérimentalement par inhibition enzymatique de la TPO et par complexation vis-à-vis de l'iode. Nos deux molécules ont prouvé leur comportement antithyroïdien par action sur la TPO. Seul le thirame possède un pouvoir électrodonneur. Son  $K_c$  faible traduit néanmoins une action possible au niveau de l'hormonogénèse thyroïdienne.

---

**MOTS-CLES :**

- Pesticides.
  - Pesticides carbamates et dithiocarbamates.
  - Méthomyl.
  - Thirame.
  - Iode - Métabolisme thyroïdien.
- 

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur C. RABY.  
Juges : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.  
Monsieur le Professeur J.-A. NICOLAS.  
Monsieur J.-F. LAGORCE, Maître de Conférences.  
Membre invité : Monsieur P. DUMAS, Docteur en Médecine.

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

Florence BONNAL  
Le Port de Lacaze - 46130 Biars-sur-Cère.